Aus dem Physiologisch-Chemischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Direktoren: Professor Dr. K.-H. Bäßler
Professor Dr. R. K. Zahn

Fließschema für einen linear programmierten Unterricht des Aminosäurenstoffwechsels Teil II

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Helmut Lochbühler
aus Wiesbaden

Mainz 1974

Aus dem Physiologisch - Chemischen Institut der
Johannes Gutenberg - Universität

Direktoren: Professor Dr. K.-H. Bäßler
Professor Dr. R. K. Zahn

Fließschema für einen linear programmierten Unterricht des Aminosäurenstoffwechsels Teil II

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Helmut Lochbühler

aus Wiesbaden

Mainz 1974

Fachbereichsdekan:	Professor Dr. O. Harth
Referent:	Professor Dr. R. K. Zahn
Korreferent:	Professor Dr. K.-H. Bäßler

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0052

Einleitung

1. Glycinstoffwechsel
1.1. Synthese von Glycin
1.2. Verwendung von Glycin im Organismus
1.3. Abbauwege des Glycins im Organismus
1.4. Störungen des Glycinstoffwechsels

2. Serinstoffwechsel
2.1. Synthese von Serin
2.2. Verwendung von Serin
2.3. Abbau von Serin

3. Alaninstoffwechsel

4. Threoninstoffwechsel
4.1. Verwendung von Threonin
4.2. Abbauwege des Threonins

5. C_1 - übertragende Systeme
5.1. Tetrahydrofolsäure (Coenzym F)
5.2. Methionin

6. Cystein und Cystin
6.1. Funktionen der Sulfhydrylgruppe
6.2. Synthese von Cystein
6.3. Abbau von Cystein
6.4. Störungen des Cysteinstoffwechsels

7. Phenylalanin- und Tyrosinstoffwechsel
7.1. Phenylalaninstoffwechsel
7.2. Tyrosinsabbau
7.3. Stoffwechselweg zu den Schilddrüsenhormonen
7.4. Stoffwechselweg zum Adrenalin
7.5. Stoffwechselweg zum Melanin und Tyramin

8. Tryptophanstoffwechsel
8.1. Stoffwechselweg zum Serotonin und Melatonin
8.2. Stoffwechselweg zum NAD
8.3. Bakterieller Abbau

9. Stoffwechsel von Valin, Leucin und Isoleucin
9.1. Abbau von Valin
9.2. Abbau von Leucin
9.3. Abbau von Isoleucin

10. Multiple - choice - Fragen

11. Zusammenfassendes Literaturverzeichnis

Einleitung

1. Zur Methode des Programmierten Unterrichts

Ziel einer Neueinführung didaktischer Methoden ist in erster Linie die Optimierung des Lernerfolges.

Dem Programmierten Unterricht liegt die Idee zugrunde, dem Lernenden den Stoff in kleinen, aufeinander aufbauenden Lernschritten im Zusammenhang mit Kontrollfragen darzubieten. Die Verschlüsselung des Unterrichtsstoffes in kleine Lernschritte, gekoppelt mit Kontrollfragen, optimiert den Lernerfolg erfahrungsgemäß, weil es mit dieser Methode möglich ist, das Erfolgsgefühl, resultierend aus der Bewältigung kleiner Lernschritte, als positiven Lernstimulus zu nutzen (Skinner, B. F., 1961, Hilgard, E. R., 1966). Der Stoff der Physiologischen Chemie eignet sich wegen seiner leichten Gliederungsmöglichkeit gut für die Verschlüsselung in kleine Lernschritte.

Die Verbindung von Ton und Bild erhöht die Konzentrationdes Lernenden und ermöglicht so eine bestmögliche Ausnutzung der individuellen Aufnahmefähigkeit (Ramey, J. W., 1968, Sandritter, W. u. E. Bertram, 1970). Zu dem kommt, daß der Lehrstoff der Physiologischen Chemie durch eine außerordentliche Abstraktion charakterisiert ist, die das optische Moment bei der erfolgreichen Vermittlung unbedingt verlangt. Im Idealfall arbeitet ein Student mit einer "Lernmaschine", deren Tempo ausschließlich von seinem Lerntempo und Lernerfolg bestimmt wird. Ganz im Gegensatz zum herkömmlichen Unterricht, dessen Tempo normalerweise auf das Lerntempo einer Mittelgruppe abgestimmt ist. Eine

ähnlich individuelle Abstimmung, wie sie der Programmierte Unterricht ermöglicht, wäre nur in einem Unterricht extrem kleiner Gruppen zu erreichen, der sich für den allgemeinen Unterricht aus personellen Gründen verbietet.

Ein Nachteil der Methode ist das Fehlen einer individuellen Note des Vortragenden wie beim herkömmlichen Unterricht, die sich sehr positiv auf das Interesse und damit auf den Lernerfolg des Studierenden auswirken kann. Anders ausgedrückt, es fehlt unter Umständen der "gewisse Pfiff".

Bei der Bewertung dieses Mangels muß man jedoch die Stellung des Programmierten Unterrichts im didaktischen Gesamtsystem des Faches berücksichtigen. Der Programmierte Unterricht soll dem Studenten auf rationelle Art eine Wissensgrundlage vermitteln, die dem Interessierten eine Diskussionsgrundlage für einen aufbauenden und vertiefenden Unterricht in kleinen Gruppen mit dem Dozenten bietet. Dieses Gespräch mit dem Dozenten, das eine zusätzliche Reflektion und Überprüfung des Stoffes darstellt, muß ermöglicht werden auf Grund der Zeitersparnis durch den Programmierten Unterricht.

Eine Gefahr des Programmierten Unterrichts wird darin gesehen (Ballauf, T., 1970), daß der Lernende auch bei dieser Methode in einer gewissen Passivität verharrt. Diesem Nachteil wurde dadurch entgegengewirkt, daß die Kontrollfragen nicht als Multiple - choice - Fragen gestaltet wurden, sondern als Fragen, deren Antworten selbst zu formulieren sind. Erst beim abschließenden Test wurde auf das Multiple - choice - System übergegangen.

Das vorliegende Programm stellt ein lineares Programm dar (Manz, Abt. Pädagogik, 1964). Die bessere Lösung wäre, insbesondere für die Physiologische Chemiemit ihren unendlichen Querverbindungen, ein verzweigtes Programm. Dem stehen in der Praxis jedoch erhebliche Schwierigkeiten entgegen:

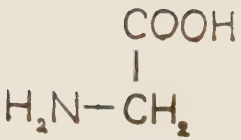
1. Die Erstellung der "software" für ein verzweigtes Programm ist rationell überhaupt erst möglich, wenn sämtliche Teilgebiete des Gesamtstoffes als lineare Programme erarbeitet sind.
2. Angenommen es gäbe die Möglichkeit, ein verzweigtes Programm zu erstellen, so fehlen im Augenblick noch die technischen Vorraussetzungen für die Präsentation eines derartigen Programms.

Wünschenswert wäre bei der Erarbeitung eines verzweigten Programms eine intensive Zusammenarbeit mit den Nachbardisziplinen.

1. Glycinstoffwechsel

1.1. Synthese von Glycin
1.2. Verwendung von Glycin im Organismus
1.3. Abbauwege des Glycins im Organismus
1.4. Störungen des Glycinstoffwechsels

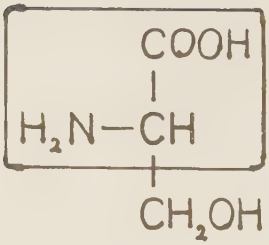
1.1.1.



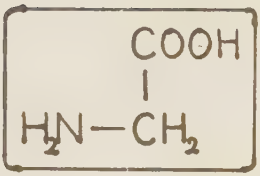
GLYCIN

1.1.1. Glycin ist die am einfachsten gebaute Aminosäure. Ihr Kohlenstoffskelett besteht lediglich aus zwei Kohlenstoffatomen. Als einzige Aminosäure besitzt Glycin kein asymmetrisches Kohlenstoffatom. Glycin ist keine essentielle Aminosäure, da der menschliche Organismus verschiedene Möglichkeiten hat, Glycin zu synthetisieren.

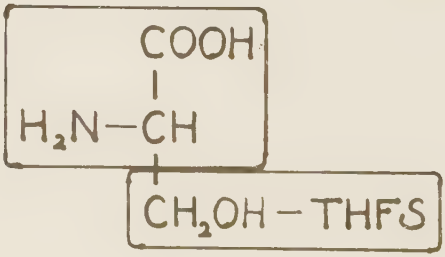
1.1.2.



L-SERIN



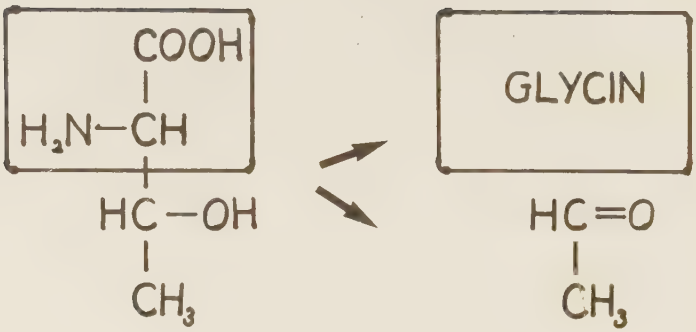
GLYCIN



1.1.2. Eine mögliche Synthese besteht in der Umwandlung der Aminosäure Serin. Serin ist eine Aminosäure, deren Kohlenstoffskelett aus drei Kohlenstoffatomen aufgebaut ist. An C-Atom III trägt Serin eine Hydroxyfunktion. Vergleicht man die Formelbilder von Glycin und Serin, so erkennt man, daß Glycin in Serin enthalten ist.
Formal entsteht Glycin durch eine einfache Abspaltung der CH_2OH-Gruppe vom Serin. Coenzym dieser Reaktion ist die Tetrahydrofolsäure (THFS), die die CH_2OH-Gruppe übernimmt. Diese Reaktion ist reversibel und kann so auch zur Serinsynthese führen.

1.1.3.

L-SERIN ⇌ GLYCIN

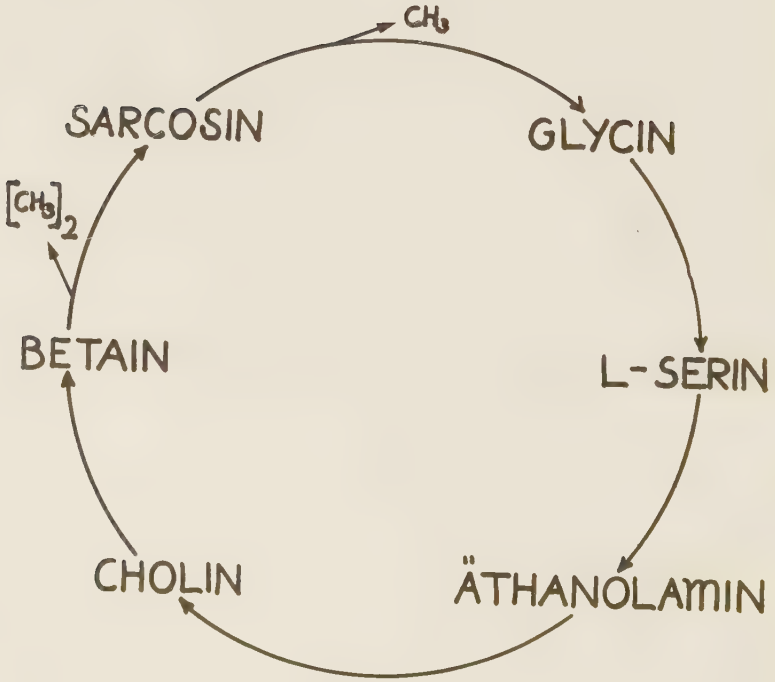


L-THREONIN ACETALDEHYD

1.1.3. Der zweite Syntheseweg ist dem über Serin sehr ähnlich. Er geht vom Threonin, einer Aminosäure mit vier C-Atomen, aus. Threonin trägt wie Serin an C-Atom III eine Hydroxyfunktion.
Bei der Glycinsynthese spaltet eine Threoninaldolase das Threoninmolekül in Glycin und ein Molekül Acetaldehyd.

1.1.4.

L-SERIN ⇄ GLYCIN
L-THREONIN → GLYCIN



1.1.4. Die beiden folgenden Synthesewege sind von Bedeutung, weil sie in engem Zusammenhang mit Störungen des Glycinstoffwechsels stehen.
Die Synthese von Glycin aus Sarcosin ist der Zwischenschritt eines Zyklus, der vom Serin über Äthanolamin, Cholin, Betain, Sarcosin und Glycin wieder zum Serin verläuft. Das Cholin stammt vorwiegend aus der Nahrung.
Die Hauptbedeutung dieses Zyklus liegt sicherlich nicht in der Synthese von Glycin, sondern von Betain als CH_3-Träger.
Betain gehört wie Cholin und Methionin zu den sogenannten "lipotropen" Substanzen, deren Mangel die Entstehung einer Fettleber begünstigen.

1.1.5.

L-SERIN ⇌ GLYCIN
L-THREONIN → GLYCIN
SARCOSIN → GLYCIN

GLYOXYLSÄURE GLYCIN

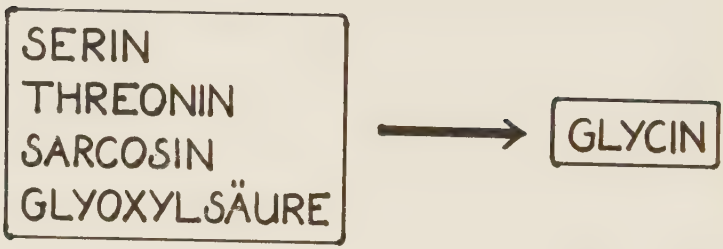
1.1.5. Ein Abbauprodukt des Hydroxyprolins ist die Glyoxylsäure, eine α-Ketosäure. Diese α-Ketosäure kann durch eine Transaminierung in Glycin überführt werden. Diese Reaktion ist reversibel.

1.1.6. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Wie entsteht Glycin aus Serin?
2. An welcher Stelle wird das Threonin-molekül bei der Glycinsynthese gespalten?
3. In welcher Beziehung steht Cholin zur Glycinsynthese?
4. Durch welche Reaktion geht Glyoxylsäure in Glycin über?

1.1.6. Formulieren Sie bitte selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

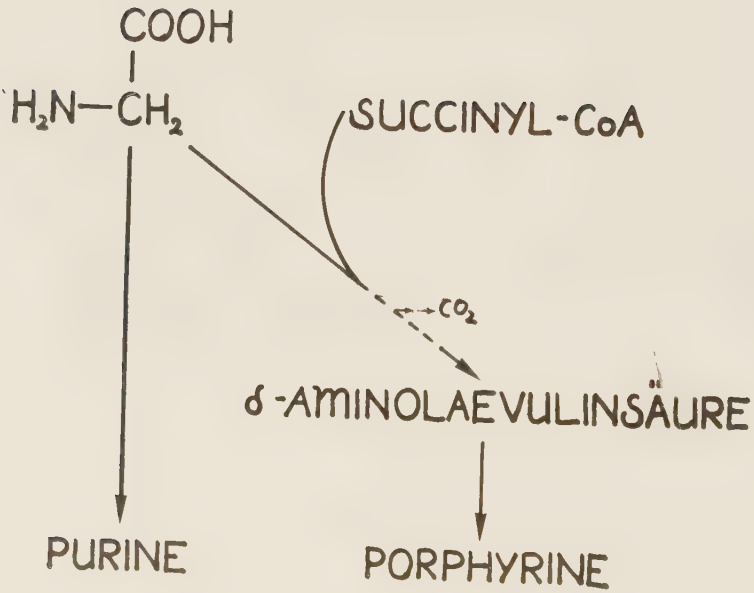
1.1.7.



1.1.7. Fassen wir noch einmal zusammen:
Glycin kann im menschlichen Organismus
synthetisiert werden aus

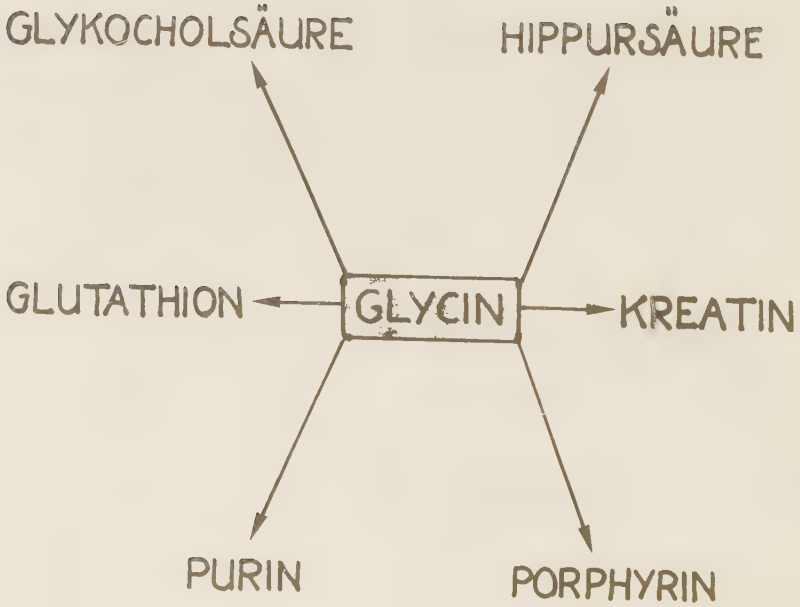
Serin,
Threonin,
Sarcosin
und Glyoxylsäure.

1.2.1.


COOH
H₂N—CH₂
SUCCINYL-CoA
CO₂
δ-AMINOLAEVULINSÄURE
PURINE
PORPHYRINE

1.2.1. Glycin ist die einzige Aminosäure, die kein asymmetrisches C-Atom besitzt, also auch nicht optisch aktiv sein kann. Vermutlich liegt hierin eine Begründung für die vielseitige Verwendbarkeit des Glycins bei Syntheseprozessen.
Neben seiner Verwendung als Proteinbaustein spielt Glycin eine Rolle bei der Synthese von heterozyklischen Ringsystemen, wie Purinen und Porphyrinen.
Bei der Porphyrinsynthese kondensiert Glycin mit Succinyl-CoA. Durch anschließende, spontane Decarboxylierung der COOH-Gruppe des Glycins entsteht δ-Aminolaevulinsäure, der eigentliche Baustein der Porphyrine.

1.2.2.


GLYKOCHOLSÄURE
HIPPURSÄURE
GLUTATHION
GLYCIN
KREATIN
PURIN
PORPHYRIN

1.2.2. Mit der Cholsäure, einer primären Gallensäure, bildet Glycin sogenannte Pseudopeptide, die in der Lage sind, mit den freien Fettsäuren wasserlösliche Komplexe zu bilden. Dieser Vorgang spielt eine wesentliche Rolle bei der Resorption freier Fettsäuren aus dem Darmlumen.

Die Entgiftung aromatischer Verbindungen, wie z.B. p-Aminobenzoesäure, ist ebenfalls an eine Glycinkonjugation gebunden. Dieser Stoffwechselweg hat insofern Bedeutung, als Benzoesäure in der Nahrungsmittelindustrie als Konservierungsmittel Verwendung findet.

Glycin ist weiterhin Bestandteil des Tripeptids Glutathion, das ein wichtiges Redoxglied in der Zelle darstellt.

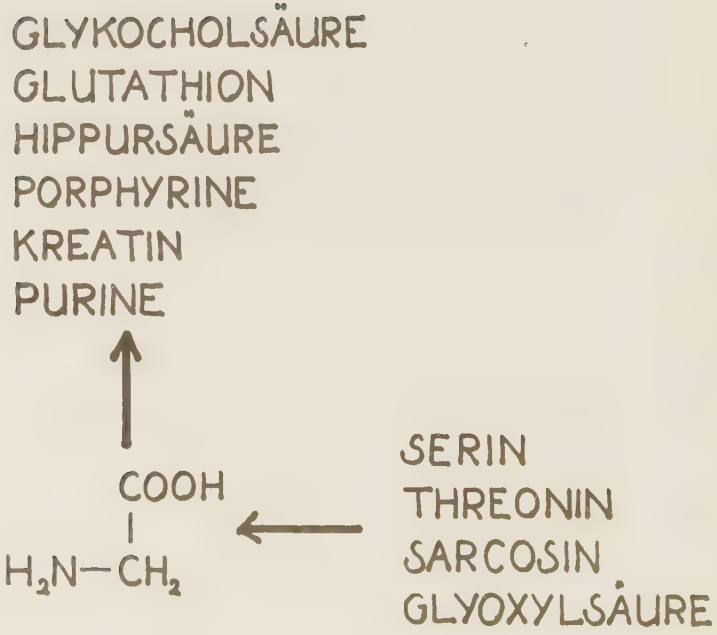
Im Zsammenhang mit der Besprechung des Arginins sind wir schon auf die Kreatinsynthese eingegangen. Kreatin wird gebildet aus der Guanidinogruppe des Arginins, einer Methylgruppe und Glycin.

1.2.3. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. An welcher Synthese heterozyklischer Ringsysteme ist Glycin beteiligt?
2. Mit welcher Säure bildet Glycin Pseudopeptide?
3. Welche Stoffe werden durch eine Glycinkonjugation entgiftet?
4. An der Bildung welches energiereichen Phosphates ist Glycin beteiligt?
5. Welches Tripeptid enthält Glycin als Baustein?

1.2.3. Formulieren Sie bitte selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

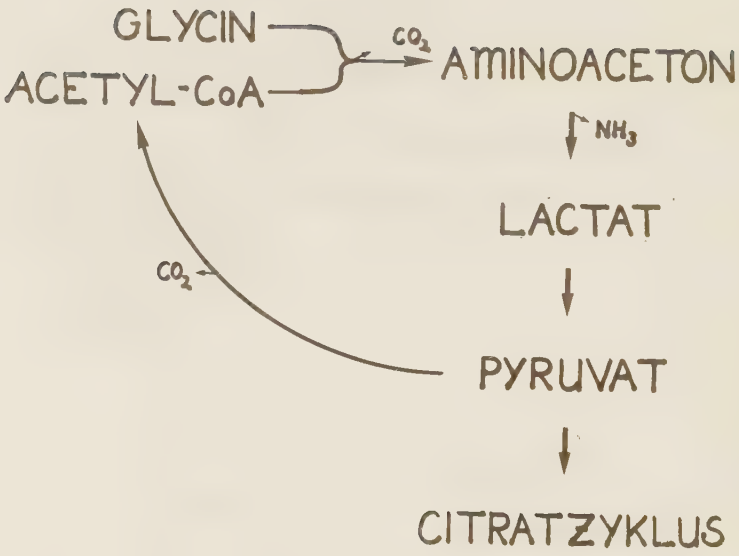
1.2.4.


GLYKOCHOLSÄURE
GLUTATHION
HIPPURSÄURE
PORPHYRINE
KREATIN
PURINE
COOH
H2N—CH2
SERIN
THREONIN
SARCOSIN
GLYOXYLSÄURE

1.2.4. Fassen wir noch einmal zusammen:
Glycin findet Verwendung bei der
Glykocholsäuresynthese
Glutathionsynthese
Hippursäurebildung
Porphyrinsynthese
Kreatinsynthese
Purinsynthese
und als Proteinbaustein.

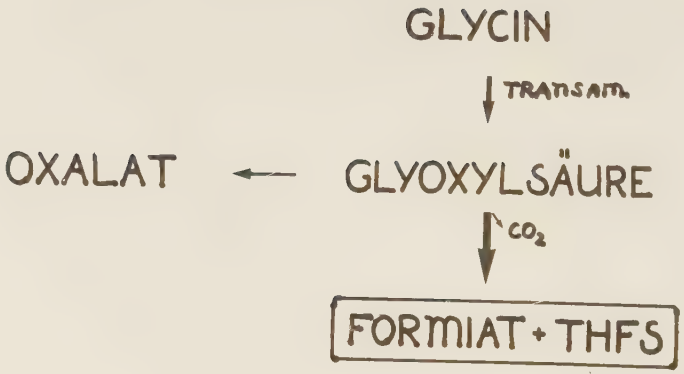
Glycin wird gebildet aus: Serin
Threonin
Sarcosin
und Glyoxylsäure.

1.3.1.


GLYCIN
ACETYL-CoA
CO_2
AMINOACETON
NH_3
LACTAT
CO_2
PYRUVAT
CITRATZYKLUS

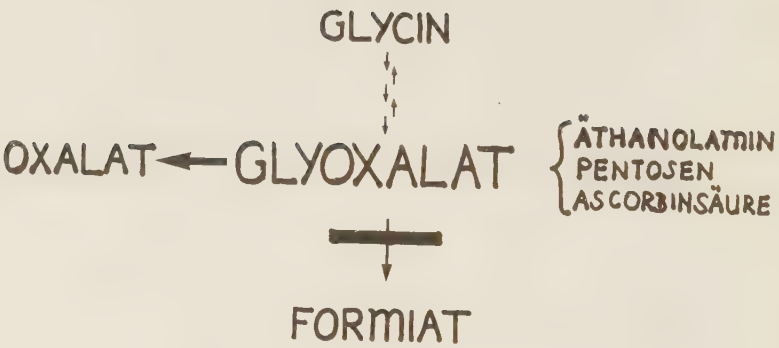
1.3.1. Ein möglicher Abbauweg des Glycins verläuft über den Aminoacetonzyklus. Dabei reagiert Glycin mit Acetyl-CoA über einige Zwischenstufen, unter Abgabe von CO_2 und NH_3, zu Lactat, das schließlich in Pyruvat übergeht. Auf diesem Weg findet Glycin Anschluß an den Citratzyklus.

1.3.2.



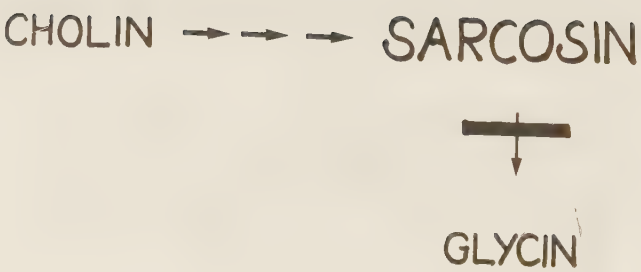
1.3.2. Ein zweiter Abbauweg stellt die Umkehrung der Synthese dar, die von der Glyoxylsäure ausgeht.
Glycin wird transaminiert und es entsteht Glyoxylsäure. Diese wird weiter zu Formiat abgebaut, das an THFS gebunden wird. In geringem Maße wandelt der gesunde Organismus Glyoxylsäure in Oxalat um. Bedeutung gewinnt dieser Stoffwechselweg jedoch bei der Hyperoxalurie, einer angeborenen Stoffwechselkrankheit.

1.4.1.


GLYCIN
OXALAT
GLYOXALAT
ÄTHANOLAMIN
PENTOSEN
ASCORBINSÄURE
FORMIAT

1.4.1. Die Hyperoxalurie ist gekennzeichnet durch eine hohe Oxalatausscheidung im Urin und Ablagerungen von Calziumoxalat im Nierenparenchym. Steinbildung, Nierenversagen und Bluthochdruck führen oft schon vor dem 20. Lebensjahr zum Tod.
Die genaue Ursache des Defekts ist nicht geklärt. Sie kann zum einen in einem endogenen Überangebot an Glyoxalat begründet sein, denn auch Äthanolamin, Pentosen und Ascorbinsäure bilden Glyoxalat, zum anderen ist eine Störung im Abbau zum Formiat denkbar.
Bei einem anderen Defekt des Glycinstoffwechsels werden ungewöhnliche Mengen Glycin im Urin ausgeschieden. Die Ursache ist in einer Störung der Rückresorption des Glycins aus dem Nierentubulus zu suchen.
Da Glycin und Prolin das gleiche Rückresorptionssystem benutzen, trittbei einer Hyperprolinämie eine kompetitive Hemmung der Glycinrückresorption auf.

1.4.2.



1.4.2. In engem Zusammenhang mit dem Glycinstoffwechsel steht ein Stoffwechseldefekt, der das Sarcosin betrifft. Ist die Umwandlung von Sarcosin in Glycin gestört, so beobachtet man eine Hypersarcosinämie, der Sarcosinspiegel im Serum steigt stark an. Die Symptome dieser Krankheit reichen von Halluzinationen bis zu schwersten körperlichen und geistigen Entwicklungsstörungen.

1.4.3. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Auf welche Weise gewinnt Glycin Anschluß an den Citratzyklus?
2. Welcher Stoffwechselweg wird bei der Hyperoxalurie eingeschlagen?

1.4.3. Formulieren Sie bitte selbst die Antwort zu folgenden Fragen:

L i t e r a t u r

1.1.1. Weinhouse, S.: The synthesis and degradation of glycine.
in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.637-657

Shemin, D.: Metabolism of glycine: the succinate glycine cycle. Fed. Proc. 15 (1956) 971

1.1.2. Shemin, D.: The biological conversion of l-serine to glycine. J. Biol. Chem. 162 (1946) 297

Sakami, W.: The biochemical relationship between glycine and serine.
in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.658-683

1.1.3. siehe 1.1.1. Weinhouse, S. (1955)

1.1.4. siehe 1.1.1. Shemin, D. (1956)

Stetten, D. jr.: The biological relationships of choline, ethanolamine, and related compounds. J. Biol. Chem. 140 (1941) 143

1.1.5. Meister, A.: Enzymatic transamination reactions involving arginine and ornithine. J. Biol. Chem. 206 (1954) 587

1.2.1. Radin, N.S., D. Rittenberg, D. Shemin: The role of glycine in the biosynthesis of heme. J. Biol. Chem. 184 (1950) 745

Buchanan, J.M., B. Levenberg, J.G. Flaks, J.A. Gladner: Interrelationships of amino acid metabolism with purine biosynthesis.
in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.743-764

1.2.2. Borsook, H., J.W. Dubnoff: Synthesis of hippuric acid in liver homogenate. J. Biol. Chem. 168 (1947) 397

Bremer, J.: Species differences in the conjugation of free bile acids with taurine and glycine. Biochem. J. 63 (1956) 506

Snoke, J.E., K. Bloch: Studies on the mechanism of action of glutathion synthetase. J. Biol. Chem. 213 (1955) 825

Walker, J.B.: Formidine group transfers in extracts of human pankreas,and liver, and kidneys. Biochim. Biophys. Acta 73 (1963) 241

1.3.1. Meister, A.: in "Biochemistry of the amino acid metabolism", 2.Aufl. Academic Press, New York 1965, S.646-647

1.3.2. siehe 1.1.1. Weinhouse, S. (1955)

siehe 1.1.5. Meister, A. (1954)

1.4.1. Williams, H.E., L.H. Smith jr.: Disorders of oxalate metabolism. Amer. J. Med. 45 (1968) 715

Gerritsen, T., W.L. Nyhan, M.L. Rehberg, T. Ando: Metabolism of glyoxalate in nonketotic hyperglycinemia. Pediat. Res. 3 (1969) 269

Efron, M.L., M.G. Ampola: The amino acid urias. Pediat. Clin. N. Amer. 14 (1967) 881

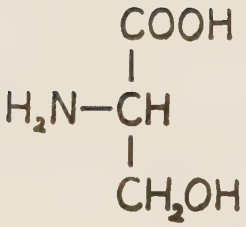
Dietzel, P.B., K. Martin: Hyperglycinaemie mit familiärer idiopathischer Hyperglycinurie. Dtsch. med. Wschr. 91 (1966) 2249

1.4.2. Waisman, H.A., T. Gerritsen: Hypersarcosinemia. Amer. J. Dis. Chil. 113 (1967) 134

2. Serinstoffwechsel

2.1. Synthese von Serin im Organismus
2.2. Verwendung von Serin
2.3. Abbau von Serin

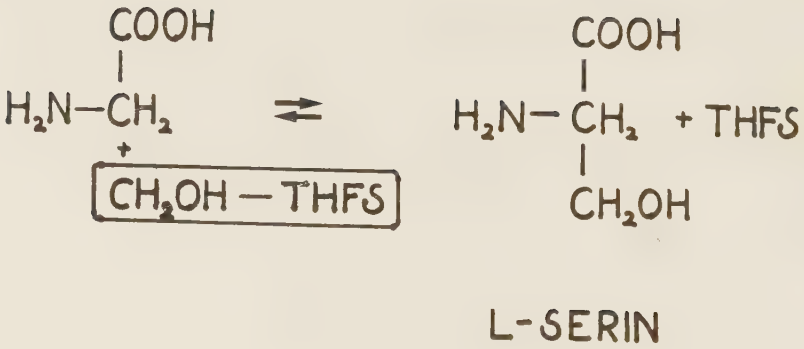
2.1.1.



L-SERIN

2.1.1. Serin ist eine Hydroxyaminosäure, deren Kohlenstoffskelett aus drei C-Atomen besteht. Die alkoholische Hydroxygruppe sitzt an C-Atom III. Sie kann die üblichen Reaktionen alkoholischer Hydroxygruppen eingehen. Von besonderer Bedeutung ist die Fähigkeit zur Esterbildung mit Phosphorsäure.

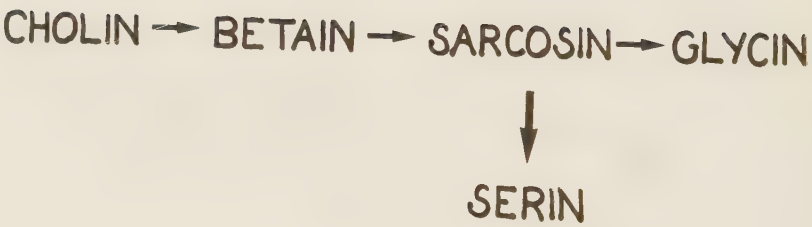
2.1.2.



L-SERIN

2.1.3. Serin ist keine essentielle Aminosäure.
Der Organismus hat mehrere Möglichkeiten, Serin zu synthetisieren. Der erste Syntheseweg von Serin ist die Umkehrung der Synthese von Glycin aus Serin.
Die Kohlenstoffkette des Glycins wird um eine Hydroxymethylgruppe verlängert. Coenzym dieser Reaktion ist ebenfalls die TH^{4}.

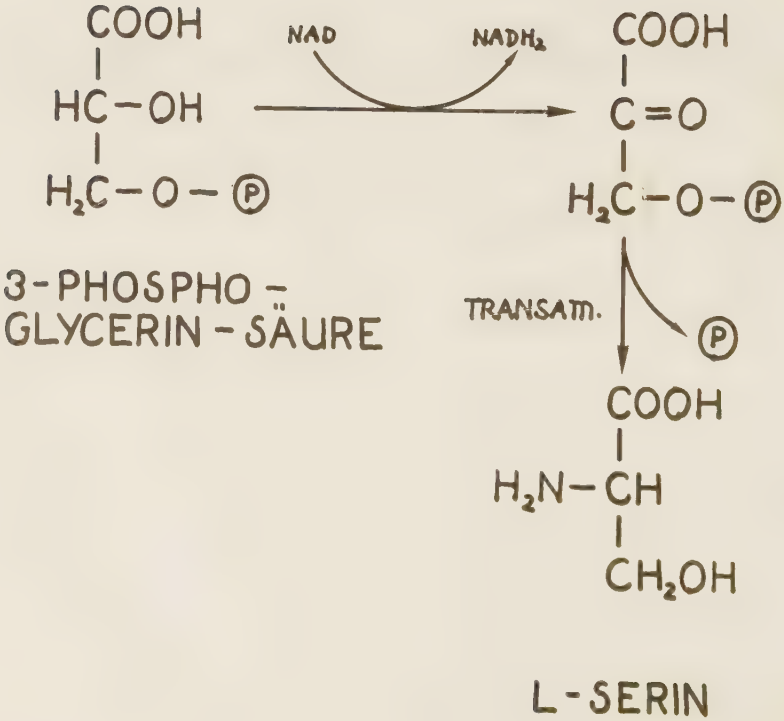
2.1.3.



2.1.3. Ein zweiter Syntheseweg ist ebenfalls eng mit der Glycinsynthese verknüpft. Bei der Besprechung des Glycins haben wir gesehen, daß Glycin aus Nahrungscholin im Umweg über Betain und Sarcosin synthetisiert werden kann.
Eine vorübergehende Abspaltung der Methylgruppe vom Sarcosin führt zum Glycin, eine intramolekulare Umordnung und die Einführung einer Hydroxygruppe führt zum L-Serin.

2.1.4.

GLYCIN ⇌ SERIN
SARCOSIN → SERIN



2.1.4. Der folgende Syntheseweg ist von Bedeutung, weil er eine Querverbindung zum Kohlenhydratstoffwechsel darstellt. Ein Zwischenprodukt der Glykolyse, 3-Phospho-Glycerin-Säure, wird zu einer Aminosäure umgebaut. 3-Phospho-Glycerin-Säure wird in einer NAD-abhängigen Reaktion zu 3-Phospho-hydroxy-Pyruvat oxydiert. Nach Transaminierung und Abspaltung des Phosphatrestes geht 3-Phospho-hydroxy-Pyruvat in L-Serin über.
Dies ist der quantitativ wichtigste Syntheseweg für Serin und damit auch für Glycin.

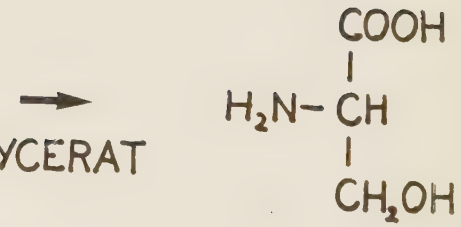
2.1.5. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Welche Synthesewege des Serins stehen in engem Zusammenhang mit dem Glycinstoffwechsel?
2. Welches ist der wichtigste Synthesewe für Serin?

2.1.5. Formulieren Sie jetzt bitte wieder selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

2.1.6.

GLYCIN
SARCOSIN
3-PHOSPHO-GLYCERAT



2.1.6. Fassen wir noch einmal zusammen:

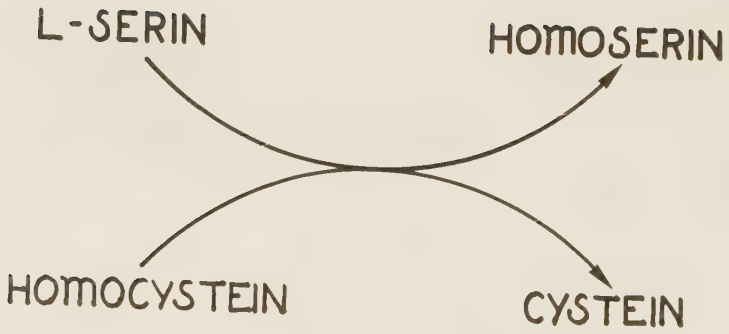
Serin kann im menschlichen Organismus synthetisiert werden aus:

Glycin

Sarcosin

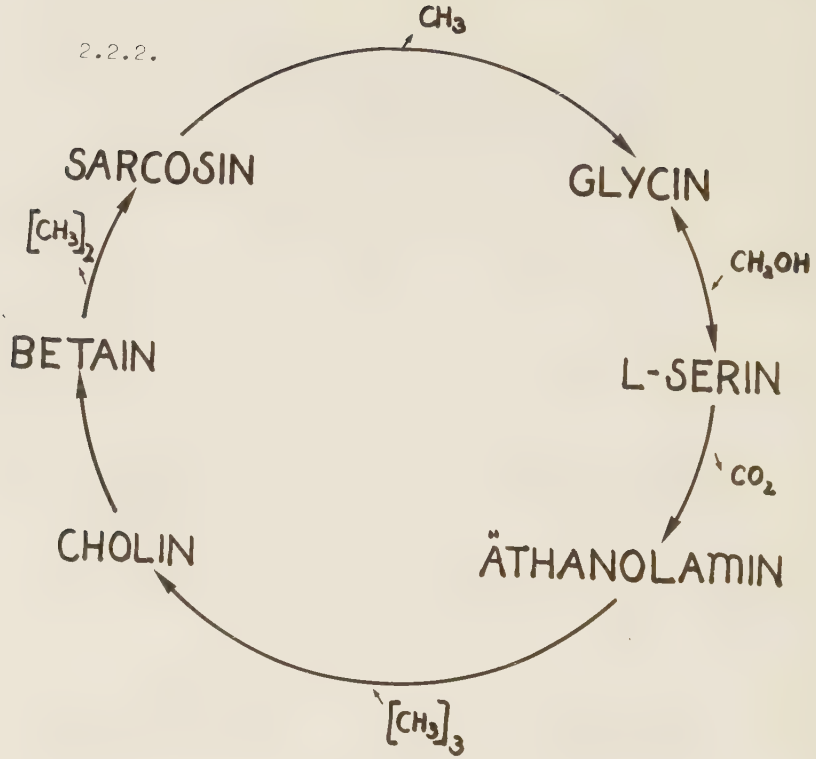
und 3-Phospho-Glycerin-Säure

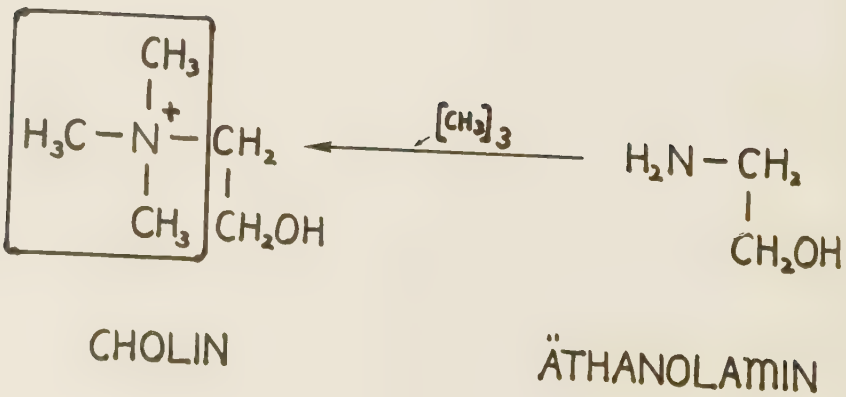
2.2.1.



2.2.1. Serin ist unbedingt notwendig für die Cysteinsynthese. Aus Serin und Homocystein entsteht Cystein und Homoserin.

2.2.2.



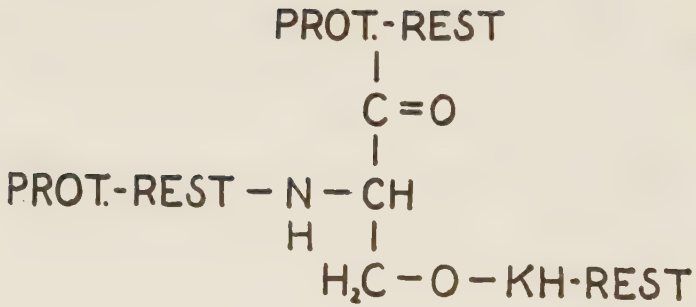


CHOLIN

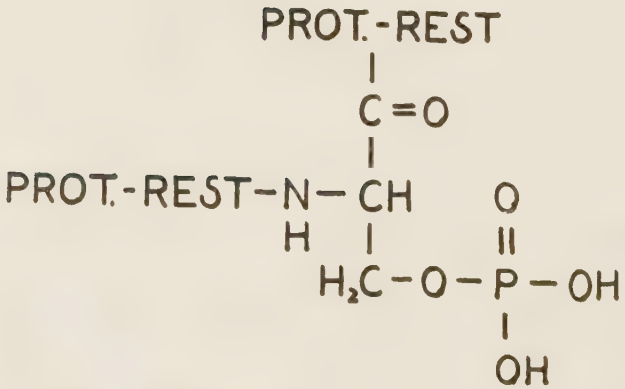
ÄTHANOLAMIN

2.2.2. Beim Glycin haben wir kennengelernt, daß Glycin auf dem Umweg über Sarcosin aus Cholin synthetisiert werden kann. Serin kann durch Übertragen einer CH_2OH-Gruppe aus Glycin synthetisiert werden. Wird Serin decarboxyliert, so entsteht das biogene Amin Äthanolamin. Durch Einführen von drei Methylgruppen entsteht aus Äthanolamin Cholin.
Cholin hat die Struktur eines quartären Amins. Sowohl Cholin als auch Äthanolamin sind an der Synthese von Phosphatiden beteiligt.

2.2.3.



GLYKOPROTEIN



PHOSPHOPROTEIN

2.2.3. Durch die alkoholische Hydroxygruppe spielt Serin eine besondere Rolle bei der Bildung von Glyko- und Phosphoproteinen.
Bei den Glykoproteinen geht die Hydroxygruppe des Serins eine glykosidische Bindung mit einem Kohlenhydrat ein, bei den Phosphoproteinen eine Esterbindung mit Phosphorsäure.

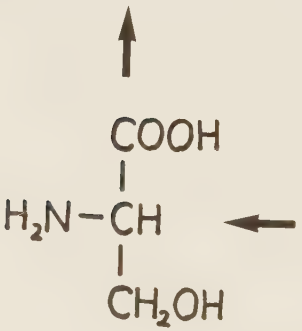
2.2.4. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. An der Synthese welcher schwefelhaltigen Aminosäure ist Serin beteiligt?
. In welcher Form liegt der Stickstoff im Cholin vor?
. Was für eine Bindung geht die Hydroxygruppe des Serins in den Glykoproteinen ein?

2.2.4. Formulieren Sie bitte selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

2.2.5.

CYSTEIN
PHOSPHATIDE
GLYKOPROTEINE
PHOSPHOPROTEINE

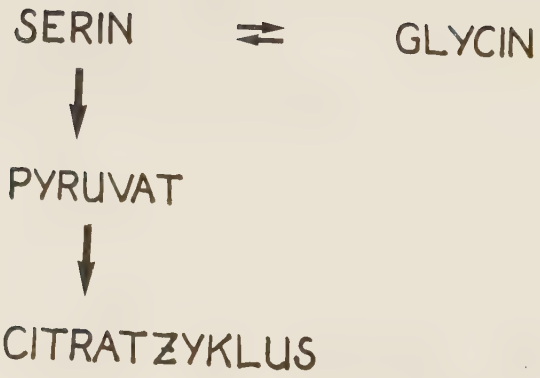


GLYCIN
SARCOSIN
3-PHOSPHOGLYCERAT

2.2.5. Fassen wir noch einmal zusammen:
Serin findet im Organismus Verwendung bei der Synthese von:

Cystein
Phosphatiden
Glykoproteinen
Phosphoproteinen

2.3.1.



2.3.1. Der Abbau von Serin erfolgt entweder über Glycin und dessen Stoffwechselwege oder über eine Vitamin B_6-abhängige Reaktion zu Pyruvat.

2.3.2. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Zu welchen Stoffwechselprodukten wird Glyci
weiterverarbeitet?

2.3.2. Beantworten Sie bitte selbst die folgende Frage:

Literatur

2.1.1. siehe 1.1.2. Shemin, D. (1946)

2.1.2.
2.1.3. siehe 1.1.2. Sakami, W. (1955)

Mackenzie, C.G.: Conversion of N-methyl-glycines to active formaldehyd and serine. in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.684-726

2.1.4. Ichihara, A., D.M. Greenberg: Further studies on the pathway of serine formation from carbohydrate. J. Biol. Chem. 224 (1957) 331

2.2.1. du Vigneaud, V.: Trail of research in sulfur chemistry and metabolism and related fields. Kap.II The conversion of methionine and homocysteine to cysteine in the animal body: transsulfuration. S.25
Cornell Univ. Press, Ithaca (New York) 1952

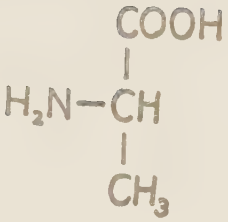
2.2.2. siehe 1.1.4. Stetten, D., jr. (1941)

2.2.3. Gottschalk, A., E.R. Bruce Graham: The basic structure of glycoproteins in "The Proteins". Neurath, H., Hrsg., Academic Press, New York 1966

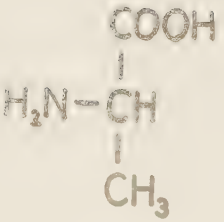
2.3.1. Metzler, D.E., Esmond E. Snell: Deamination of serine. I. Catalytic deamination of serine and cysteine by pyridoxal and metal salts. J. Biol. Chem. 198 (1952) 353

3. Alaninstoffwechsel

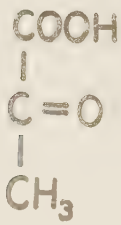
3.2.1.



L-ALANIN



L-ALANIN



PYRUVAT

CITRATZYKLUS

3.1.1. Alanin ist nach Glycin die am einfachsten gebaute Aminosäure mit nur drei C-Atomen. Alanin nimmt an den reversiblen Transaminierungen teil. Es kann sowohl in Pyruvat übergehen, als auch aus Pyruvat gebildet werden.

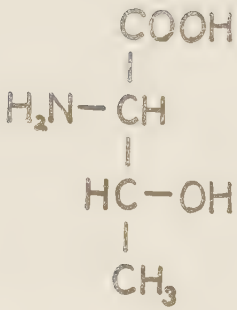
Literatur

3.1.1. Meister, A.: in: "Biochemistry of the amino acids". 2. Aufl. Academic Press, New York 1965, S.600-606

4. Stoffwechsel des Threonins

4.1.. Verwendung von Threonin im Organismus
4.2. Abbauwege des Threonins

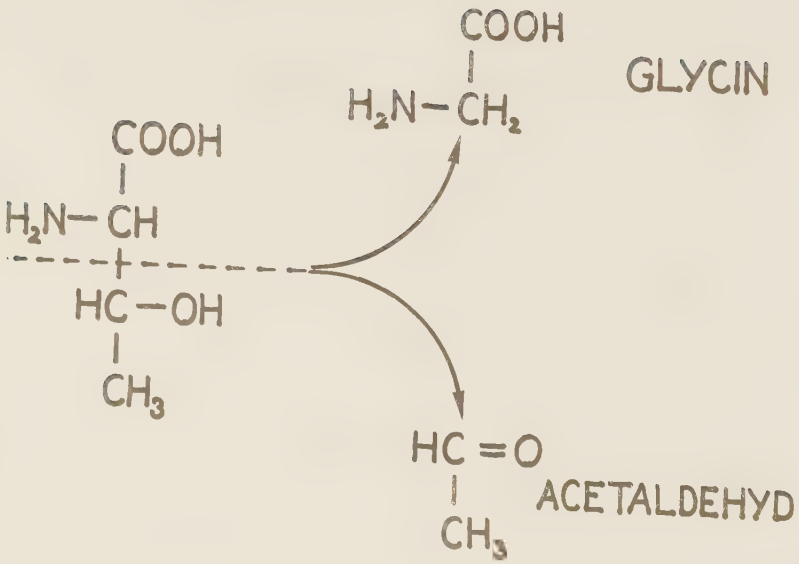
4.1.1.



L-THREONIN

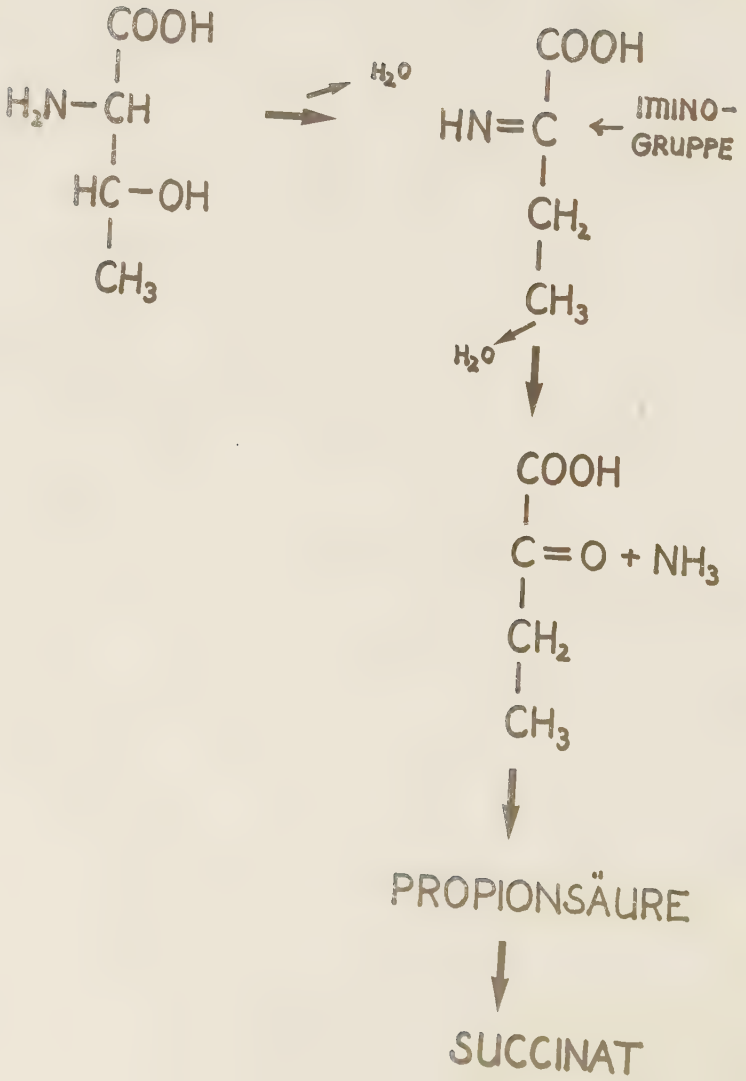
4.1.1. Threonin ist eine Hydroxyaminosäure mit vier C-Atomen. Die Kohlenstoffkette des Threonins ist um ein C-Atom länger als die des Serins. Die Hydroxygruppe hat für die Bildung von Glykoproteinen die gleiche Bedeutung wie beim Serin. Threonin vermittelt dabei durch eine o-glykosidische Bindung die Verknüpfung von Kohlenhydrat und Protein.
Threonin ist eine essentielle Aminosäure und nimmt wie Lysin an den reversiblen Transaminierungen nicht teil.

4.2.1.



4.2.1. Der Abbau von Threonin kann auf zwei unterschiedlichen Wegen erfolgen.
In der Leber wird Threonin enzymatisch in Glycin und Acetaldehyd gespalten. Der Endabbau erfolgt dann über die Stoffwechselwege des Glycins.

4.2.2.


COOH
H2N–CH
HC–OH
CH3
H2O
COOH
HN=C
IMINO-GRUPPE
CH2
CH3
H2O
COOH
C=O + NH3
CH2
CH3
PROPIONSÄURE
SUCCINAT

4.2.2. Bei dem zweiten Abbauweg entsteht durch Wasserabspaltung eine Iminosäure. Die instabile Iminosäure wird sofort zu α-Ketobuttersäure und Ammoniak hydrolysiert. α-Ketobuttersäure geht in Propionsäure über und mündet dann als Succinat in den Citratzyklus ein.

4.2.3. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Welche Reaktionen können sowohl Threonin als auch Serin eingehen?

4.2.3. Beantworten Sie bitte selbst die folgende Frage:

Literatur

4.1.1. de Verdier, C.H.: Isolation of Phosphothreonine from Bovine Casein. Nature 170 (1952) 804 und Acta Chem. Scand. 7 (1953) 196

4.2.1. Metzler, D.E., Longenecker, L.B., Snell, E.E. Reversible Catalytic Cleavage of Hydroxy Amino Acids by Pyridoxal and Metall Salts. Am. Chem. Soc. 75 (1953) 2786

4.2.2. Goldstein, L., Knox, W.E., Behrmann, E.J.: Studies on the Nature, Inducibility and Assay of the Threonine and Serine Dehydrase Activity of Rat Liver. J. Biol. Chem. 237 (1962) 2855

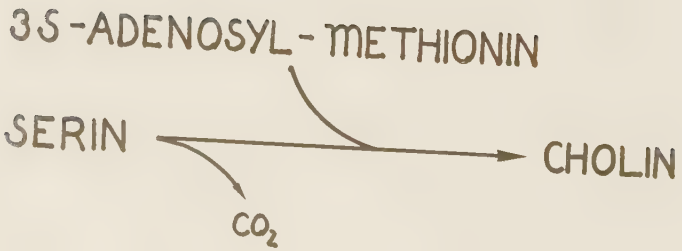
5. C_1-übertragende Systeme

5.1. Tetrahydrofolsäure (Coenzym F)

5.2. Methionin

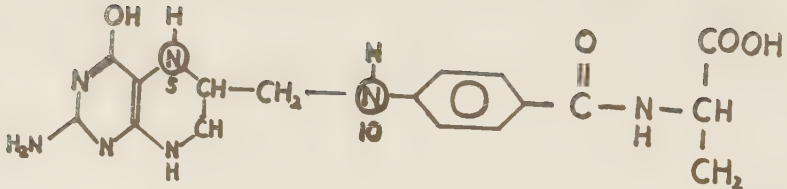
5.1.1.

GLYCIN
+
CH2OH - THFS
SERIN
+
THFS


3S-ADENOSYL-METHIONIN
SERIN
CHOLIN
CO2

5.1.1. An C_1-übertragenden Stoffen kommen im menschlichen Organismus die Tetrahydrofolsäure und aktiviertes Methionin, S-Adenosyl-Methionin, vor.
Beide Überträgersysteme spielen im Serinstoffwechsel eine Rolle:
Die THFS oder Coenzym F beim Übergang von Glycin in Serin, das aktivierte Methionin bei der Synthese von Cholin aus Serin.

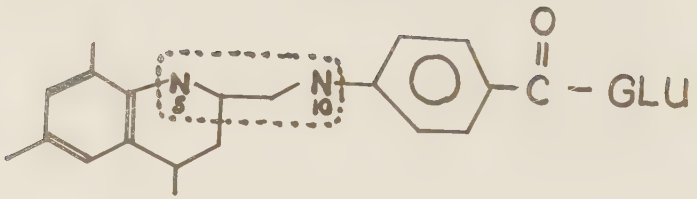
5.1.2.

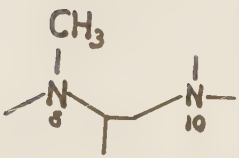


PTERIDYLRING PABA GLU

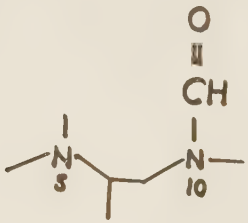
5.1.2. Betrachten wir zuerst die THFS. Sie ist ein Coenzym mit Vitamincharakter, das in großem Ausmaß durch die Darmbakterien synthetisiert wird.
Auf den ersten Blick scheint das Formalbild verwirrend, doch sind die einzelnen Bausteine schon bekannt.
Wir haben als erstes einen Pteridylring, der über eine Methylengruppe mit einer Para-Amino-Benzoe-Säure verknüpft ist. Über eine Peptidbindung ist eine Glutaminsäure mit der PABA verbunden.

5.1.3.

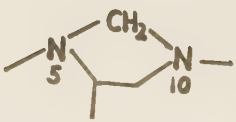




5-CH_3-THFS



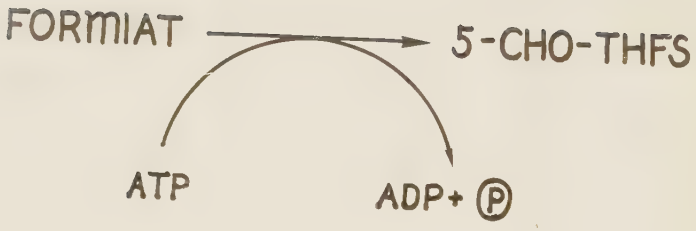
10-CHO-THFS



5,10-CH_2-THFS

5.1.3. Auf Grund ihrer geringen Stabilität kommt die THFS fast ausschließlich in Form ihrer N_5-Formyl- und Methylderivate vor. Die C_1-Einheiten, die von der THFS übertragen werden, sind entweder an das N-Atom 5, wie z.B. die Methylgruppe oder an das N-Atom 10, wie z.B. die Formylgruppe oder an beide gebunden, wie z.B. die Methylengruppe.

5.1.4.



5.1.4. Die Anheftung der einzelnen C_1-Einheiten an die THFS ist eine endergonische Reaktion, die ATP-abhängig ist.
Ein mögliches Ausgangsprodukt ist die aktivierte Ameisensäure. Die Formylgruppe kann, gebunden an die THFS, in alle Oxidationsstufen überführt werden.
Durch den Übergang von Serin in Glycin wird Serin zum größten Methylgruppendonator für die THFS.

6.1.5.

$-CH_3$	METHYLGRUPPE
$-CH_2OH$	HYDROXYMETHYLGRUPPE
$-CHO$	FORMYLGRUPPE
$-CH=NH$	FORMIMINOGRUPPE

PURINSYNTHESE
THYMINSYNTHESE
METHIONINSYNTHESE
HISTIDINABBAU
SERINSTOFFWECHSEL

5.1.5. Als C_1-Einheiten, die übertragen werden, kommen in Frage:

Methylgruppen
Hydroxymethylgruppen
Formylgruppen
und Formiminogruppen

Die THFS wirkt mit bei der:

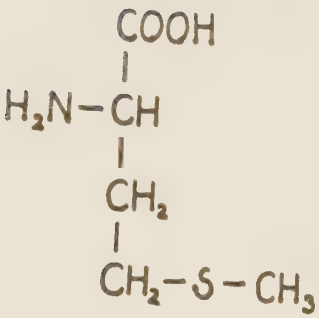
Purinsynthese
Thyminsynthese
Methioninsynthese
dem Histidinabbau und dem Stoffwechsel des Serins.

5.1.6. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Welche C_1-Einheiten werden durch die Tetrahydrofolsäure übertragen?

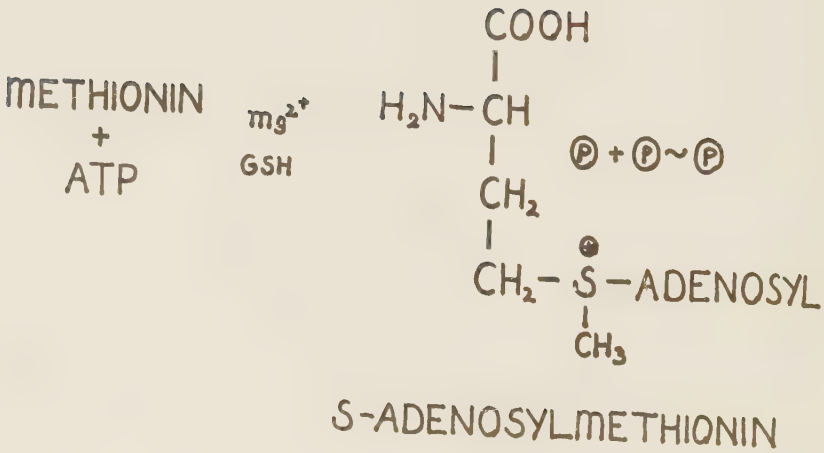
5.1.6. Formulieren Sie bitte selbst die Antwort zu der folgenden Frage:

5.2.1.



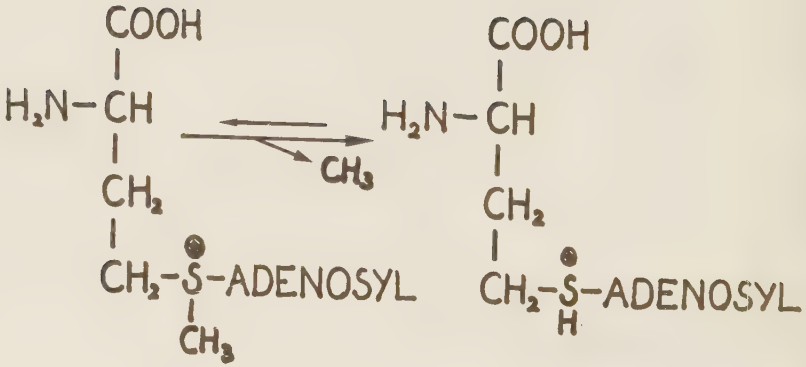
L-METHIONIN

5.2.1. Methionin ist eine essentielle Aminosäure. Sie enthält an C-Atom 4 ein Schwefelatom und daran als Thioäther gebunden eine Methylgruppe.
Diese Methylgruppe kann abgespalten und auf andere Verbindungen übertragen werden. Um diesen Methyltransfer zu ermöglichen, muß Methionin durch ATP aktiviert werden.


METHIONIN
+
ATP
Mg^{2+}
GSH
COOH
H_2N-CH
CH_2
$CH_2-S-ADENOSYL$
CH_3
Ⓟ + Ⓟ ~ Ⓟ
S-ADENOSYLMETHIONIN

5.2.2. Bei der Aktivierung von Methionin wird der Adenosylrest des ATP auf Methionin übertragen. Phosphor und Pyrophosphat werden dabei frei.
Mg^{2+}-Ionen und das Tripeptid Glutathion (GSH) sind als Cofaktoren für diese Reaktion notwendig.
Beim S-Adenosylmethionin handelt es sich um eine Sulfoniumverbindung.

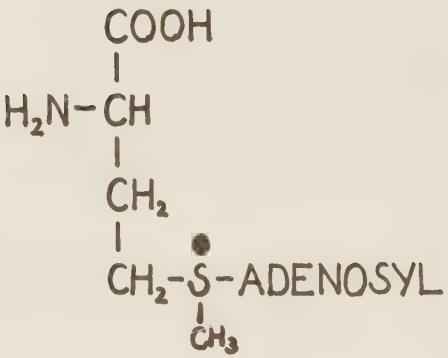
5.2.3.



S-ADENOSYLHOMOCYST.

5.2.3. Bei der Übertragung der Methylgruppe von aktiviertem Methionin geht Methionin in Homocystein über. Die Reaktion Methionin - Homocystein ist zwar reversibel, doch wird Homocystein zum größten Teil zur Cysteinsynthese verwendet.
Ist das Kohlenstoffskelett vorhanden, so kann die essentielle Aminosäure Methionin vom Organismus synthetisiert werden.

5.2.4.



ÄTHANOLAMIN $\xrightarrow{[CH_3]_3}$ CHOLIN

NORADRENALIN $\xrightarrow{CH_3}$ ADRENALIN

GUANIDINOACETAT $\xrightarrow{CH_3}$ KREATIN

NIKOTINAMID $\xrightarrow{CH_3}$ N-METHYL-NIKOTINAMID

5.2.4. Die wichtigsten Methylierungsreaktionen, die Methionin durchführt, sind die Reaktionen von

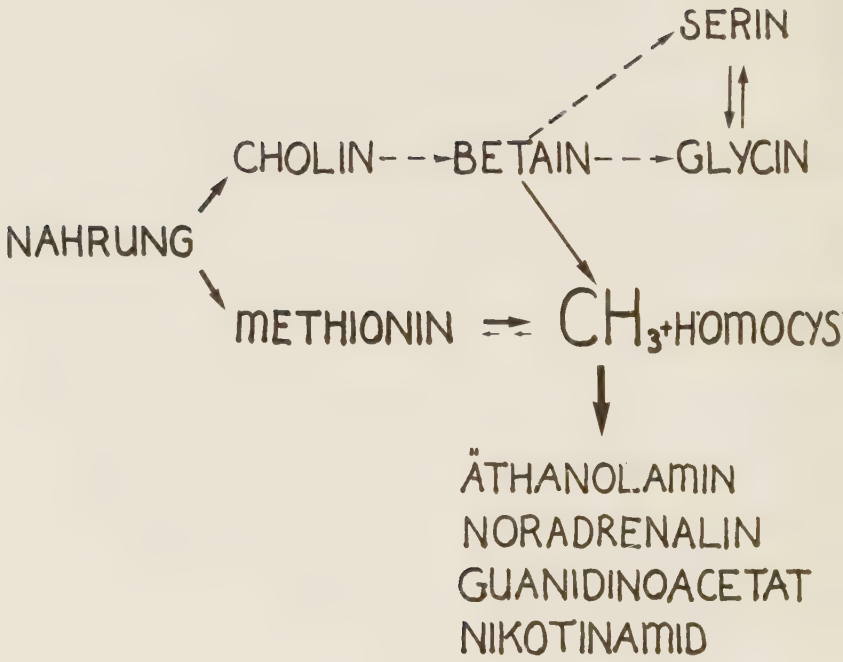
Äthanolamin	zu Cholin
Noradrenalin	zu Adrenalin
Guanidinoacetat	zu Kreatin
und Nikotinamid	zu N-Methylnikotinamid

Von besonderer Bedeutung ist der Übergang von Äthanolamin zu Cholin. Ein Cholinmangel führt zu einer Fettleber. Ein Ausfall der Methylierung kann so auf Grund des eintretenden Cholinmangels die Ursache für eine Fettleber sein.

5.2.5. Bitte drücken Sie die Stoptaste!

1. Welche Cofaktoren sind für die Aktivierung von Methionin erforderlich?
2. Für welche Stoffe ist Methionin der Methylgruppendonator?
3. In welchen Stoffwechselweg mündet demethyliertes Methionin ein?
4. Warum kann sich bei Methioninmangel eine Fettleber entwickeln?

5.2.5. Formulieren Sie bitte selbst die Antworten zu folgenden Fragen:


SERIN
CHOLIN
BETAIN
GLYCIN
NAHRUNG
METHIONIN
CH_3+HOMOCYS
ÄTHANOLAMIN
NORADRENALIN
GUANIDINOACETAT
NIKOTINAMID

5.2.6. Fassen wir noch einmal den Methylgruppentransfer in einem Schema zusammen.

Literatur

5.1.1. Blakley, R.L.: The interconversion of serine and glycine: role of pteroylglutamic acid and other cofactors. Biochem. J. 58 (1954) 448

Gibson, K.D., J.D. Wilson, S.Udenfriend: The enzymatic conversion of phospholipid ethanolamine to phopholipid choline in rat liver. J. Biol. Chem. 236 (1961) 673

5.1.2. Stokstad, E.L.: The biochemistry of water-
5.1.3. soluble vitamins. Ann. Rev. Biochem. 31
5.1.4. (1962) 451
5.1.5.

Bersin, Th.: Biochemie der Vitamine. 1. Aufl. Akad. Verlagsges., Frankfurt 1966, S.140-152

Meister, A.: The biochemistry of the amino acids. 2. Aufl. Academic Press New York 1965, S.647-660

5.2.1. Barger, G., F.P. Coyne: The amino acid methionine, constitution and synthesis. Biochem. J. 22 (1928) 1417

5.2.2. Cantoni, G.L., J. Durrell: Activation of methionine for transmethylation. II. The methionine - activating enzyme: studies on the mechanism of the reaction. J. Biol. Chem. 225 (1957) 1033

5.2.3. Duerre, J.A., F. Schlenk: Formation and metabolism of S-adenosyl-l-homocystein in yeast. Arch. Biochem. Biophys. 96 (1962) 575

du Vigneaud, V.: Trail of research in sulfur chemistry and metabolism and related fields. Kap.III The conversion of homocysteine to methionine, the concept of transmethylation and the biosynthesis of labile methyl groups. S.57 Cornell Univ. Press, Ithaca (New York) 1952

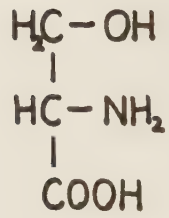
5.2.4. Keller, E.B., J.R. Rachele, V. du Vigneaud: A study of transmethylation with methionine containing deuterium and C^{14} in the methyl group. J. Biol. Chem. 177 (1949) 733

du Vigneaud, V.: Trail of research in sulfur chemistry and metabolism and related fields. Kap.IV The participation of choline, betaine, and related compounds in the process of transmethylation. S.89
Kap.V The metabolic fate of biologically labile methyl groups and the intermediates in their biosynthesis. S.127
Cornell Univ. Press, Ithaca (New York) 1952

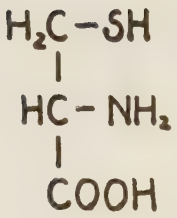
6. Cystein und Cystin

6.1. Funktionen der Sulfhydrylgruppe
6.2. Synthese von Cystein
6.3. Abbau von Cystein
6.4. Störungen des Cysteinstoffwechsels

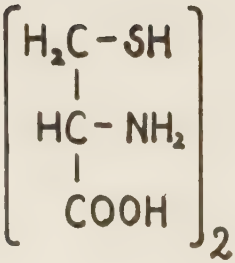
6.1.1.



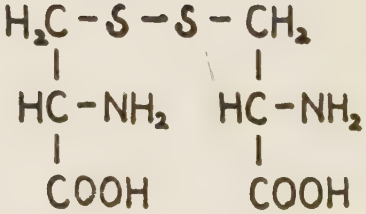
L-SERIN



L-CYSTEIN

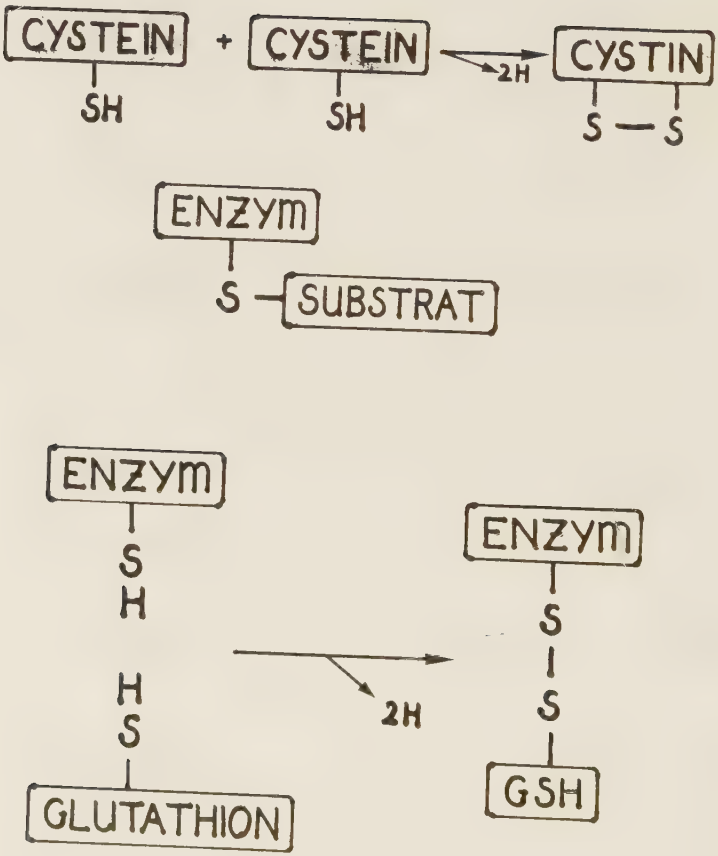


CYSTEIN



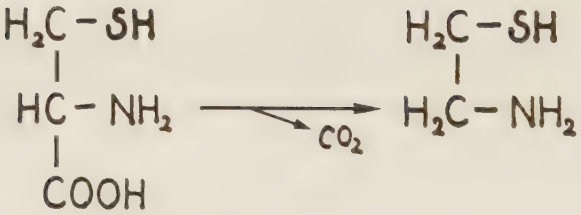
CYSTIN

6.1.1. Cystein und Cystin sind neben Methionin die einzigen schwefelhaltigen Aminosäuren. Cystein ist genau wie Serin eine Aminosäure, die aus drei C-Atomen aufgebaut ist. An Stelle der Hydroxygruppe des Serins an C-Atom 3 steht beim Cystein eine Sulfhydrylgruppe.
Zwei Cysteinmoleküle können in einer reversiblen Dehydrierungsreaktion leicht in Cystin übergehen. Cystein ist im Keratin, dem Hauptprotein der Haare und Hornsubstanzen, zu 12% enthalten. Cystein und Cystin fehlen im Kollagen und vielen Glykoproteinen.
In Proteinen stellt die Disulfidbrücke des Cystins eine wichtige Hauptvalenzbindung zwischen den Peptidketten dar und ist dadurch mitbestimmend für die Tertiärstruktur des Proteins.

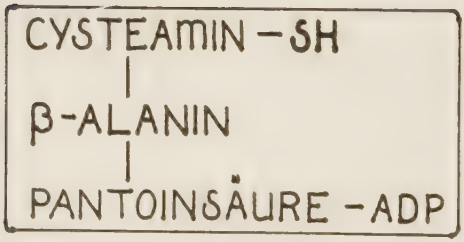

CYSTEIN
SH
+
CYSTEIN
SH
2H
CYSTIN
S — S
ENZYM
S
SUBSTRAT
ENZYM
S
H
H
S
GLUTATHION
2H
ENZYM
S
I
S
GSH

6.1.2. Der reversible Übergang von Cystein in Cystin ermöglicht die Verwendung dieser beiden Aminosäuren als Redoxsystem. Es besteht die Möglichkeit über dieses System Enzymaktivitäten zu steuern. Viele Enzymproteine, z.B. Transaminasen, enthalten in ihren aktiven Zentren Cystein, d.h. eine freie SH-Gruppe. Es gibt Fälle, in denen das Substrat direkt an die SH-Gruppe des Enzyms gebunden ist. Eine Blockierung der SH-Gruppe des Enzyms muß zum Verlust der Enzymaktivität führen. Eine solche Blockierung ist durch das Tripeptid Glutathion möglich, das in der reduzierten Form ebenfalls eine freie SH-Gruppe besitzt.

v.1.3.



CYSTEIN CYSTEAMIN



COENZYM-A

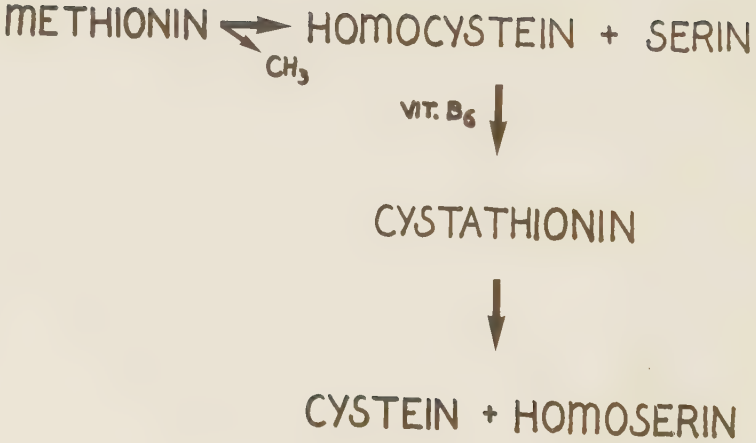
6.1.3. Wird Cystein decarboxyliert, so erhält man das biogene Amin Cysteamin. Cysteamin ist ein Baustein des Coenzym-A. Die SH-Gruppe des Cysteamins stellt das aktive Zentrum des Coenzym-A dar.

7.1.4. Drücken Sie bitte die Startaste!

1. Welche Rolle spielt die Aminosäure Cystein bei der Kettenkonformation der Proteine?
2. Wie kann man sich die Hemmung der Aktivität SH-haltiger Enzymproteine vorstellen?
3. Welche Bedeutung hat Cysteamin im Organismus?

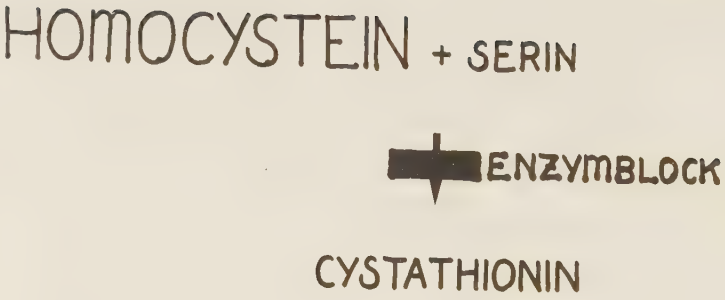
6.1.4. Formulieren Sie bitte wieder selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

6.2.1.


METHIONIN
CH3
HOMOCYSTEIN + SERIN
VIT. B6
CYSTATHIONIN
CYSTEIN + HOMOSERIN

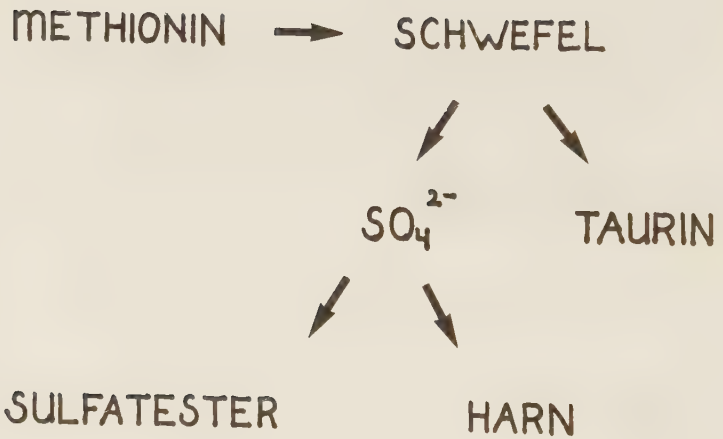
6.2.1. Nur wenn die essentielle Aminosäure Methionin in genügender Menge zugeführt wird, kann Cystein vom Organismus synthetisiert werden. Für die Synthese des Cysteins stellt Methionin die Sulfhydrylgruppe und Serin die Kohlenstoffkette zur Verfügung.
Bei der Demethylierung von aktiviertem Methionin entsteht Homocystein. Eine Vit.B_6-abhängige Cystathioninsynthetase koppelt Homocystein und Serin zu Cystathionin. Formal erfolgt ein Austausch der Hydroxygruppe des Serins gegen die Sulfhydrylgruppe des Homocysteins. Es entsteht Cystein und Homoserin.

6.2.2.



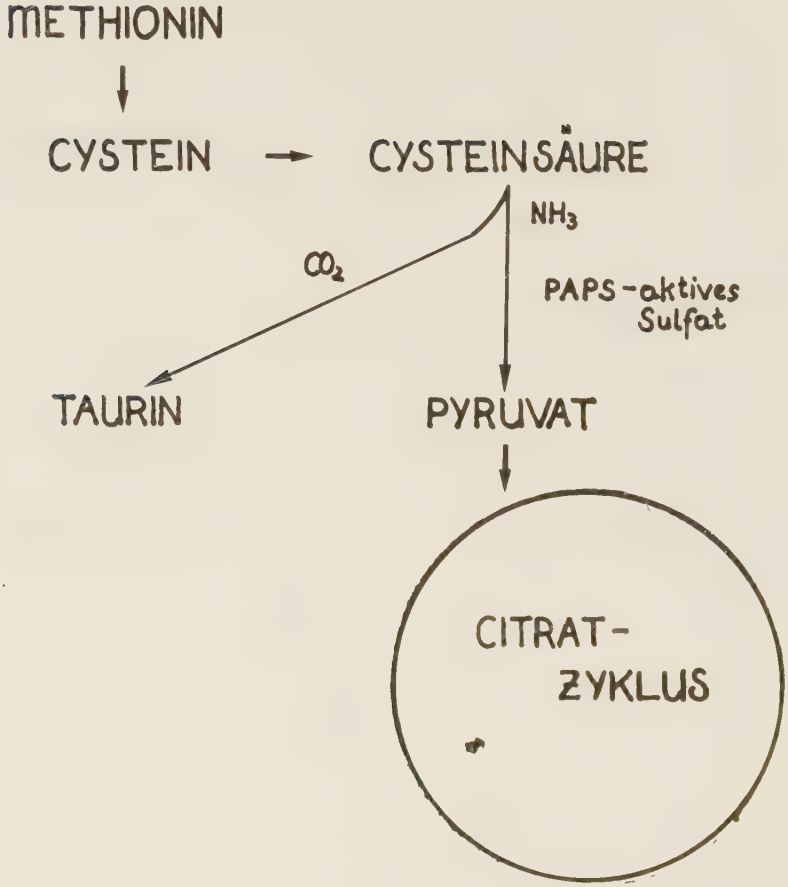
6.2.2. Fehlt im Organismus die Cystathioninsynthetase, so kommt es zur Anhäufung unphysiologischer Mengen von Homocystein. Es bildet sich das dem Cystin entsprechende Disulfid des Homocysteins, das Homocystin, das im Urin ausgeschieden wird.
Die Krankheit bringt eine verzögerte geistige Entwicklung mit sich und führt innerhalb weniger Jahre zum Tod.
Eine Homocystinurie konnte bisher bei etwa 100 Patienten gesichert nachgewiesen werden.

6.3.1.



6.3.1. Der Stoffwechsel des Schwefels ist nicht in allen Einzelheiten geklärt. Endprodukte des Schwefelstoffwechsels sind jedoch in jedem Fall Sulfat und Taurin. Das Sulfat wird entweder in unveränderter Form im Harn ausgeschieden oder zur Bildung von Sulfatestern herangezogen.
Die einzige verwertbare Schwefelquelle des Organismus stellt Methionin dar.

6.3.2.


METHIONIN
CYSTEIN
CYSTEINSÄURE
NH_3
CO_2
PAPS-aktives Sulfat
TAURIN
PYRUVAT
CITRAT-ZYKLUS

6.3.2. Der Abbau des Cysteins und infolgedessen der Abbau des Methionins verläuft über Cysteinsäure. Cysteinsäure entsteht durch Oxidation der Sulfhydrylgruppe des Cysteins. Wird Cysteinsäure decarboxyliert, so entsteht Taurin, das an Gallensäure gekoppelt ausgeschieden wird. Für weitere Syntheseprozesse im Organismus kann das Sulfat der Cysteinsäure aktiviert werden. Dabei entsteht aktives Sulfat, 3-Phosphoadenosin-5-Phosphosulfat. Die Aminogruppe der Cysteinsäure wird transaminiert und es wird Pyruvat gebildet, das in den Citratzyklus eingeht.

6.3.3. Bitte drücken Sie die Stoptaste!

1. Woher stammt die Sulfhydrylgruppe und woher das Kohlenstoffskelett für die Cysteinsynthese?
2. Welches Enzym fehlt bei der Homocystinurie?
3. In welcher Form scheidet der Organismus Schwefel aus?

6.3.3. Bitte formulieren Sie selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

6.4.1.

HOMOCYSTINURIE

HOMOCYSTEIN
+
SERIN

ENZYMBLOCK

CYSTINSPEICHERKRANKHEIT

URSACHE UNBEKANNT

CYSTINURIE

TRANSPORTSTÖRUNG IN NIERE UND DARM

6.4.1. Neben der schon genannten Homocystinurie, die bei einem Fehlen der Cystathioninsynthetase auftritt, spielen die Cystinspeicherkrankheit und die Cystinurie eine Rolle.

Die Cystinspeicherkrankheit, eine der sehr seltenen Stoffwechselkrankheiten, ist durch eine Ablagerung von Cystinkristallen in allen Geweben gekennzeichnet. Meist besteht gleichzeitig eine renal bedingte Aminoaciduurie. Die Ursache der Erkrankung ist noch unbekannt.

Bei der Cystinurie beobachtet man eine unphysiologische Ausscheidung von Cystin, Lysin, Arginin und Ornithin, also aller Aminosäuren mit zwei basischen Gruppen. Die Ursache liegt in einem Defekt der renalen Rückresorption. Gleichzeitig ist eine Transportstörung im Darm vorhanden, was darauf schließen läßt, daß hier im Prinzip das gleiche Transportsystem wie in der Niere Verwendung findet.

Literatur

6.1.1. Schellman, J.A., C. Schellman: The conformation of polypeptid chaine in proteins. in: "The Proteins". H. Neurath, Academic Press, New York 1964, S.46ff

6.1.3. Lipman, F.: On chemistry and function of Coenzym A. Bacteriol. Rev. 17 (1953) 1

6.2.1. Stekol, J.A.: Synthetic pathways of methionine, cysteine and threonine. in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.509-557

6.2.2. Lange, J., K. Freund, H. Buechl: Die Behandlung der Cystinurie mit Penicillinamin. Arzneimittel-Forsch. 17 (1967) 7

Carey, M.C., D.E. Donovan, O. Fitzgerald, F.D. DcAuley: Homocystinuria. Amer. J. Med. 45 (1968) 7

6.3.1. Fromageot, Cl.: The metabolism of sulfur and its relation to general metabolism. The Harvey Lectures 1953/54 Series XLIX

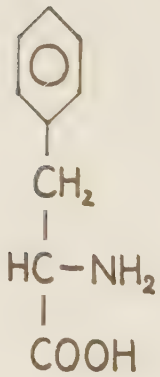
6.3.2. Singer, T.P, E.B. Kearney: Enzymatic pathways in the degradation of sulfur-containing amino acids. in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.558-590

Sumizu, K.: Oxidation of hypotaurine in rat liver. Biochim. Biophys. Acta 63 (1962) 210

6.4.1. Seip, M., J. Steen-Johnson, J.E. Vellan, L.R. Gjessing: Dietery treatment of cystinosis. Acta paediatr. scand. 57 (1968) 409

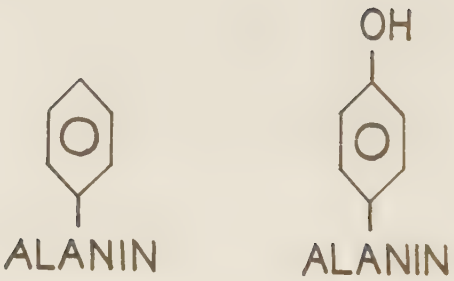
7. Phenylalanin- und Tyrosinstoffwechsel

7.1. Phenylalaninstoffwechsel
7.2. Tyrosinabbau
7.3. Stoffwechselweg zu den Schilddrüsenhormonen
7.4. Stoffwechselweg zum Adrenalin
7.5. Stoffwechselweg zum Melanin und Tyramin



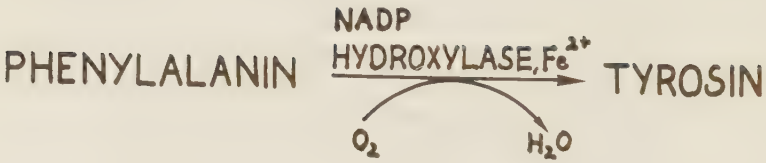
PHENYLALANIN

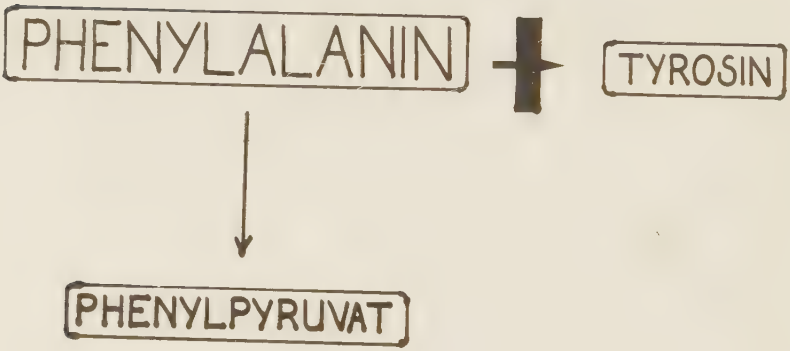
7.1.1. Wie der Name Phenylalanin sagt, besteht diese Aminosäure aus einem aromatischen Ring mit einem Alaninrest.
Phenylalanin selbst geht nur wenige Reaktionen ein, die keine Verbindung zum Tyrosinstoffwechsel haben. Diese Reaktionen sind ausnahmslos auf Abbaureaktionen beschränkt, die im gesunden Organismus nur in sehr geringem Ausmaß ablaufen. Phenylalanin wird dabei in Phenylpyruvat und Phenyllaktat umgewandelt.


OH
ALANIN
ALANIN

7.1.2. In einem gesunden Organismus wird Phenylalanin in Tyrosin umgewandelt. Die Aminosäure Tyrosin unterscheidet sich von Phenylalanin lediglich durch eine Hydroxygruppe in Parastellung.
Phenylalanin ist auf Grund des aromatischen Rings eine essentielle Aminosäure. Wegen des Übergangs von Phenylalanin in Tyrosin, ist Tyrosin nur bedingt essentiell. Der Bedarf an Tyrosin hängt bis zu einem gewissen Grad von der Versorgung mit Phenylalanin ab.

7.1.3.


NADP
PHENYLALANIN
HYDROXYLASE, Fe^{2+}
TYROSIN
O_2
H_2O


PHENYLALANIN
TYROSIN
PHENYLPYRUVAT

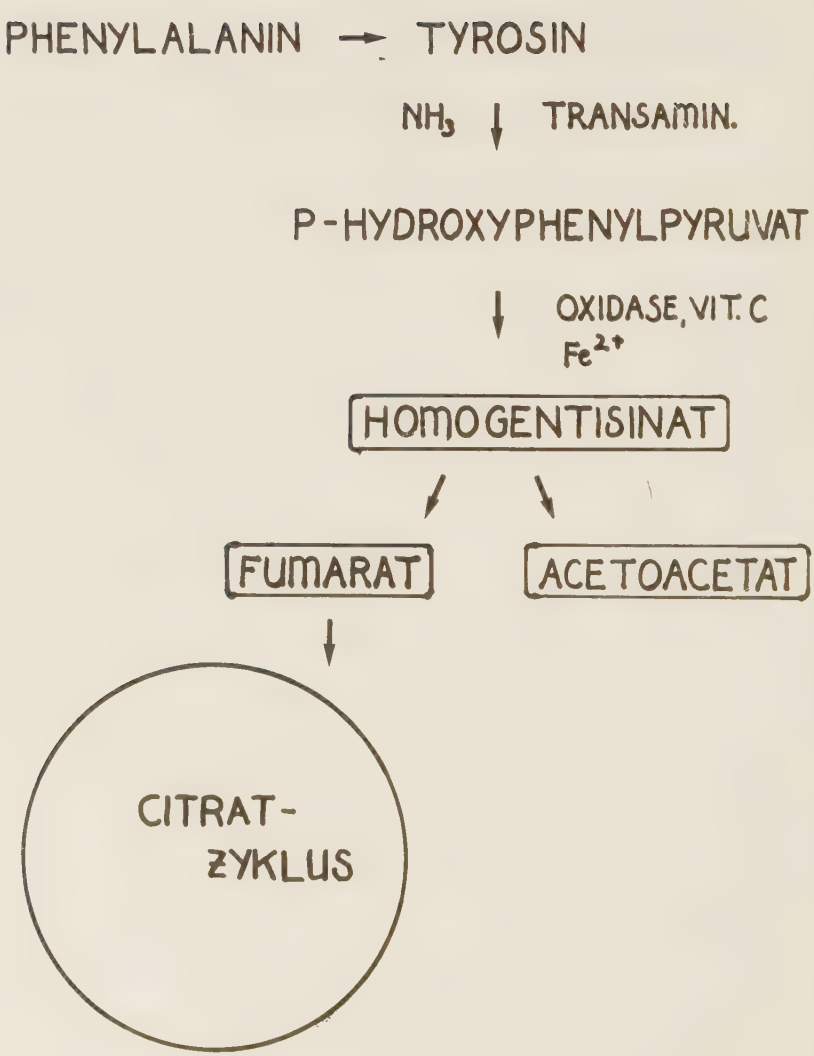
7.1.3. Phenylalanin wird in der Leber in Tyrosin umgewandelt. Für diese Reaktion ist eine spezifische Hydroxylase erforderlich. In der fetalen Leber und bei der Phenylketonurie, einer erblichen Stoffwechselkrankheit, fehlt dieses Enzym.
Bei dieser Krankheit kann wegen des Enzymdefekts Phenylalanin nicht mehr in Tyrosin überführt werden. Phenylalanin häuft sich im Organismus an und infolge des hohen Substratdruckes wird ein seltener Stoffwechselweg beschritten. Es wird Phenylpyruvat gebildet, das zusammen mit Phenylalanin im Urin ausgeschieden wird.
Wird der Defekt nicht schon beim Säugling erkannt und eine entsprechende Diät angesetzt, so führt die Krankheit zum Schwachsinn. Eine sekundäre Wirkung der Phenylketonurie ist die Hemmung des Tyrosinstoffwechsels, die zu einer verminderten Melanin- und Adrenalinproduktion führen kann.
Der einfache klinische Test beruht auf der Reaktion von $FeCl_3$ mit Phenylpyruvat nach Fölling, die eine deutliche Grünfärbung ergibt. Man gibt einfach einige Tropfen $FeCl_3$ oder entsprechend präparierte Teststäbchen in den Urin, bzw. auf die nasse Windel.

7.1.4. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Warum ist Tyrosin nur bedingt essentiell?
2. Worin liegt die Ursache der Phenylketonurie?
3. Worauf beruht der Nachweis von Pyruvat?

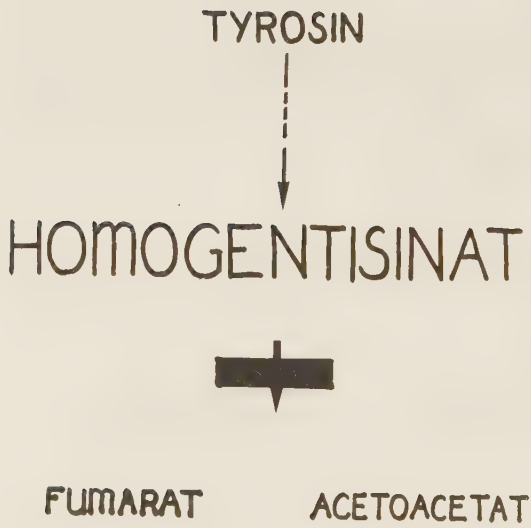
7.1.4. Bitte formulieren Sie selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

7.2.1.


PHENYLALANIN
TYROSIN
NH_3
TRANSAMIN.
P-HYDROXYPHENYLPYRUVAT
OXIDASE, VIT. C
Fe^{2+}
HOMOGENTISINAT
FUMARAT
ACETOACETAT
CITRAT-
ZYKLUS

7.2.1. Betrachten wir nun die Stoffwechselwege des Tyrosins. Der Abbau zu Acetessigsäure und Fumarsäure ist mengenmäßig der wichtigste Stoffwechselweg. Durch eine Transaminierung wird Tyrosin zuerst in p-Hydroxyphenylpyruvat umgewandelt, das dann in Homogentisinsäure übergeht. Durch eine Oxidase, Vitamin C und Fe^{2+} wird der aromatische Ring gespalten. Über einige Zwischenstufen entsteht Fumarat, ein Zwischenprodukt des Citratzyklus, und Acetessigsäure, ein Ketonkörper. Tyrosin ist also sowohl gluco- als auch ketoplastisch.

7.2.2.



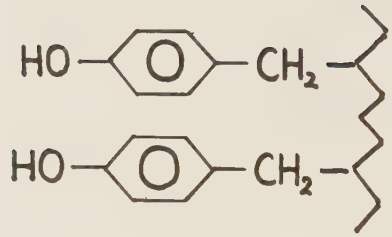
7.2.2. Fehlt die Homogentisinoxidase, oder ist das Enzym infolge struktureller Fehlzusammensetzung inaktiv, so wird der Stoffwechsel auf der Stufe der Homogentisinsäure unterbrochen. Homogentisinsäure erscheint im Urin, was an einer auffallenden Schwarzfärbung des Urins leicht zu erkennen ist. Die Schwarzfärbung ist auf eine Oxidation der Homogentisinsäure durch den Luftsauerstoff zurückzuführen.
Die Alcaptonurie, das ist der Name dieser Stoffwechselkrankheit, bleibt im Beginn ohne schwerwiegende Auswirkungen, erst mit fortschreitendem Alter treten durch Ablagerungen pathologische Veränderungen an Knorpel und Gelenken auf.

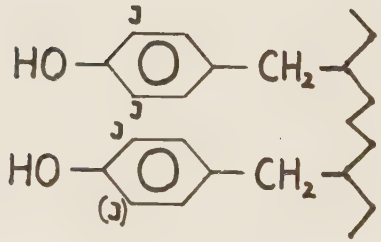
7.2.3. Bitte drücken Sie die Stoptaste!

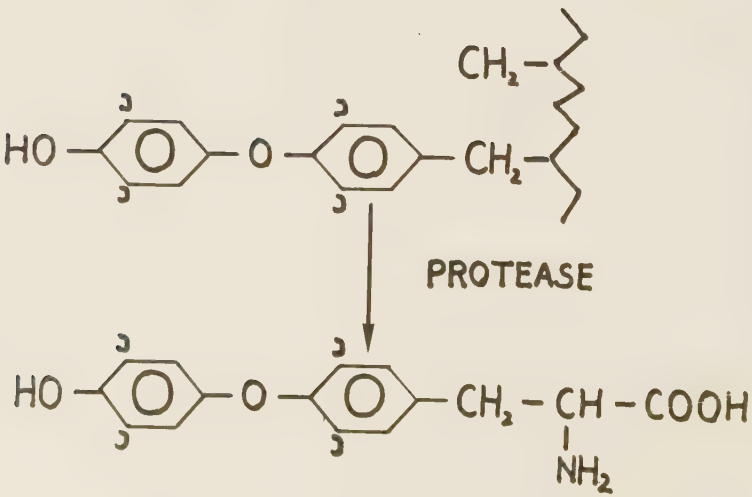
1. Ist Tyrosin eine glucoplastische oder ketoplastische Aminosäure?
2. Woran ist eine Alcaptonurie zu erkennen?

7.2.3. Formulieren Sie bitte selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

7.3.1.



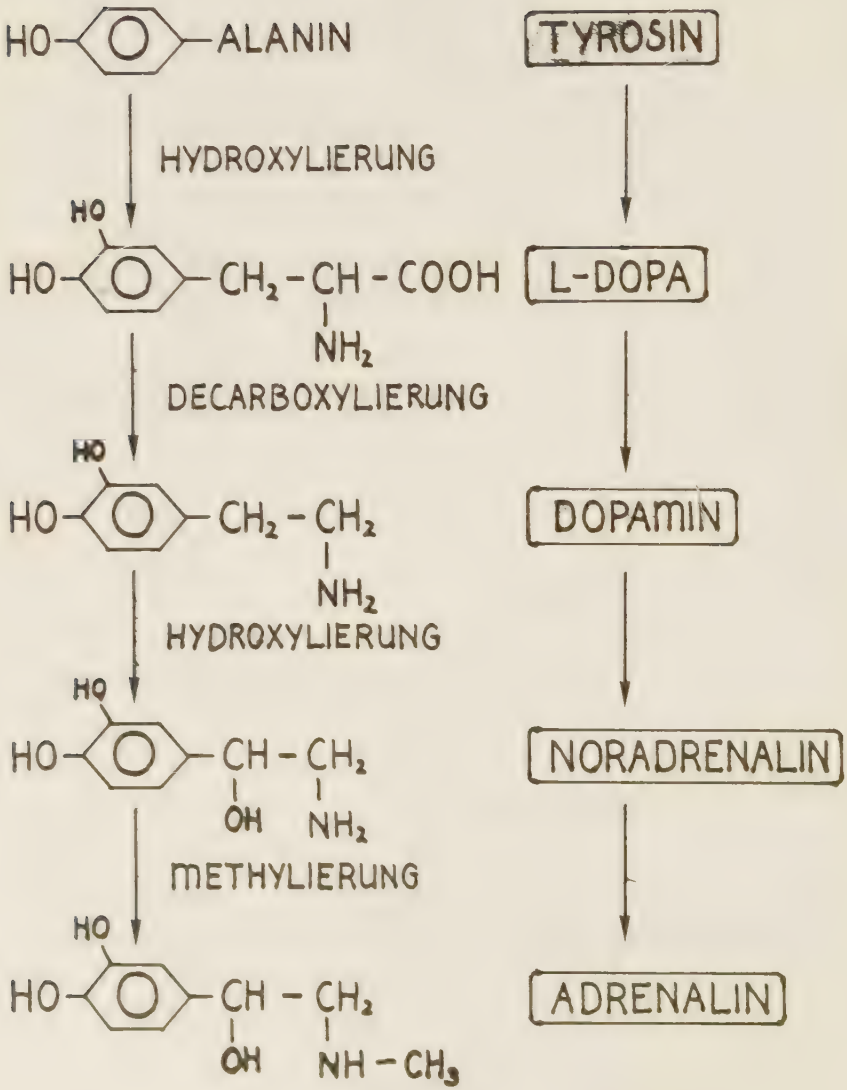




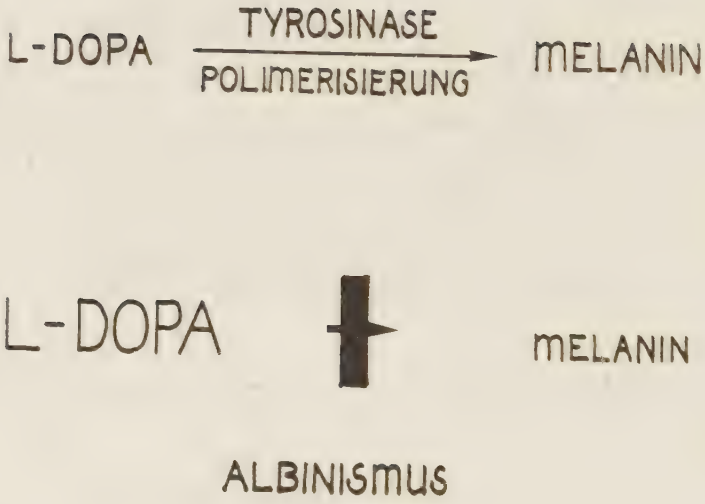
THYROXIN

7.3.1. Tyrosin ist das Ausgangsmaterial für die in der Schilddrüse synthetisierten Hormone Thyroxin und Trijodothyronin.
Die Schilddrüse besitzt die Fähigkeit Tyrosylreste eines spezifischen Thyreoglobulins zu jodieren. Es wird jeweils das C-Atom 3 oder das C-Atom 3 und 5 des aromatischen Rings jodiert. In einer nicht ganz geklärten Reaktion werden dann zwei jodierte Tyrosylreste gekoppelt und durch eine Protease vom Globulin abgespalten.

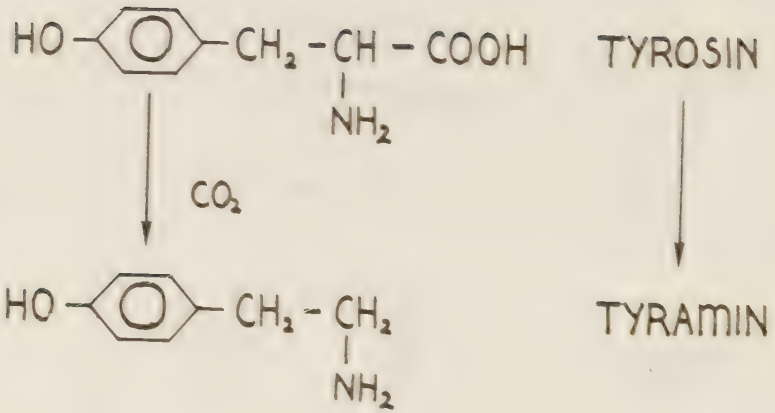
7.4.1.


HO
ALANIN
TYROSIN
HYDROXYLIERUNG
HO
HO
CH2 - CH - COOH
NH2
L-DOPA
DECARBOXYLIERUNG
HO
HO
CH2 - CH2
NH2
DOPAMIN
HYDROXYLIERUNG
HO
HO
CH - CH2
OH NH2
NORADRENALIN
METHYLIERUNG
HO
HO
CH - CH2
OH NH - CH3
ADRENALIN

7.4.1. Die Adrenalinsynthese geht ebenfalls vom Tyrosin aus.
Der erste Schritt ist die Einführung einer zweiten Hydroxygruppe in das Tyrosinmolekül. Es entsteht L-Dopa. Durch eine Decarboxylase wird Dopa in das biogene Amin Dopamin überführt.
Beim Parkinsonismus fehlt Dopamin nahezu vollkommen in den motorischen Zentren des ZNS. Durch L-Dopa kann die Krankheit unter Umständen positiv beeinflußt werden.
Wird das proximale C-Atom in der Seitenkette des Dopamin hydroxyliert, so erhält man Noradrenalin. Nur in der Nebennierenrinde kann Noradrenalin durch S-Adenosylmethionin zu Adrenalin methyliert werden.


L-DOPA
TYROSINASE
POLIMERISIERUNG
MELANIN
L-DOPA
MELANIN
ALBINISMUS

7.5.1. Melanin entsteht durch Polimerisation der Oxidationsprodukte von L-Dopa unter dem Einfluß des Enzyms Tyrosinase, einer Phenyloxidase, in den Melanozyten.
Es ist nicht bekannt, wieviele Zwischenreaktionen der Melaninsynthese spontan und wieviele enzymatisch ablaufen. Es ist möglich, daß ein komplexer Typ von Autokatalyse vorliegt.
Bei einem genetisch bedingten Fehlen der Tyrosinase ist die Melaninbildung unterbunden, es kommt zum Albinismus.
Melanome sind sehr bösartige Geschwülste melaninbildender Zellen.

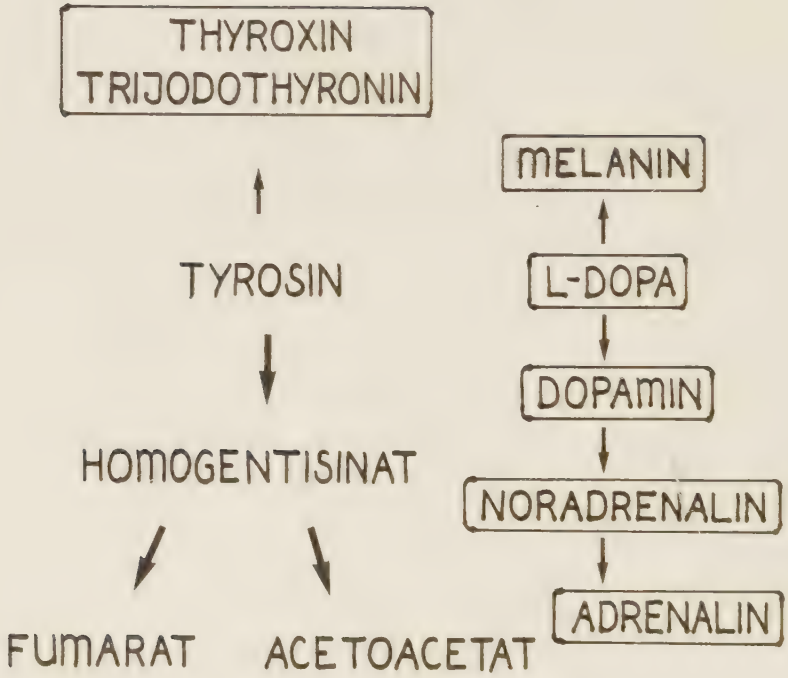

HO
CH₂ - CH - COOH
NH₂
TYROSIN
CO₂
HO
CH₂ - CH₂
NH₂
TYRAMIN

7.5.2. In der Niere kann Tyrosin zu einem kleinen Teil zu Tyramin, einem blutdruckwirksamen biogenen Amin, decarboxyliert werden.

7.-.3. Bitte drücken Sie die Stoptaste!

1. Wieviele Tyrosinmoleküle sind zur Bildung eines Moleküls Thyroxin erforderlich?
. Bei welcher Krankheit spielen L-Dopa und Dopamin eine Rolle?
. Über welche Reaktionen wird Noradrenalin gebildet?
. Wo wird Adrenalin gebildet?
. Was ist die Ursache für den Albinismus?

7.5.3. Bitte formulieren Sie selbst die Antworten zu folgenden Fragen:


THYROXIN
TRIJODOTHYRONIN
TYROSIN
HOMOGENTISINAT
FUMARAT
ACETOACETAT
MELANIN
L-DOPA
DOPAMIN
NORADRENALIN
ADRENALIN

7.5.4. Fassen wir die Stoffwechselwege des Tyrosins noch einmal in einem Schema zusammen.

Literatur

7.1.1. Lerner, A.B.: Metabolism of phenylalanine and tyrosine. Adv. Enzymol. 14 (1953) 73

7.1.2. Udenfriend, S., J.R. Cooper: The enzymatic conversion of phenylalanine and tyrosine. J. Biol. Chem. 194 (1952) 503

7.1.3. Menkes, J.H.: The pathogenesis of mental retardation in phenylketonurie and other inborn errors of amino acid metabolism. Pediatrics 39 (1967) 297

Bickel, H., H.J. Bremer: Über die Phenylketonurie. Dtsch. med. Wschr. 92 (1968) 700

Machill, G. et al.: Routinemäßige Früherfassung der Phenylketonurie mit dem Guthrie-Test in der DDR. Das deutsche Gesundheitswesen 42 (1971) 1977

7.2.1. siehe 7.1.1. Lerner, A.B. (1953) S.96-104

7.2.2. Berger, R., M. Broyer: L'alcaptonurie. Presse med. 76 (1968) 1182

7.3.1. Roche, J., R. Michel: Hormones thyroidiennes. Exposés annuels de biochimie médicale 17 (1955) 97

7.4.1. siehe 7.1.1. Lerner, A.B. (1953) S.116-118

7.5.1. Lerner, A.B., Th.B. Fitzpatrick: Biochemistry of melanine formation. Physiol. Rev. 30 (1950) 91

Mason, H.S.: Comparative biochemistry of the phenolase complex. Adv. Enzymol. 16 (1955) 105

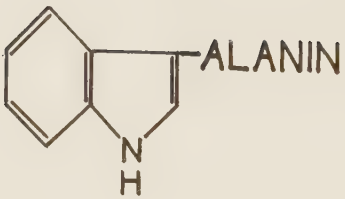
Kim, K.H., T.T. Tchen: Tyrosinase in the goldfish carassius auratus l. II. Radio assay and properties of the enzyme. II. Correlation of the tyrosinase activity with pigmentation. Biochim. Biophys. Acta 59 (1962) 569

7.5.2. 7.5.4. Knox, W.E.: The metabolism of phenylalanine and tyrosine. in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.836-866

8. Stoffwechsel des Tryptophans

8.1. Stoffwechselweg zum Serotonin und Melatonin
8.2. Stoffwechselweg zum NAD
8.3. Bakterieller Abbau

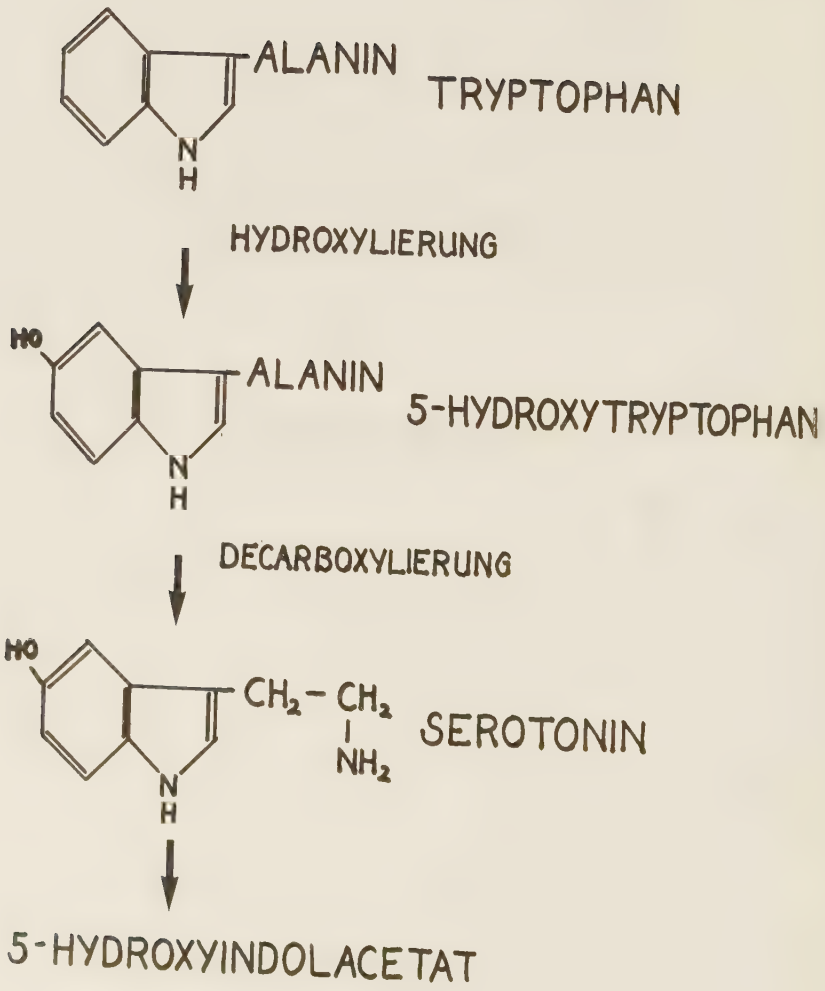
8.1.1.



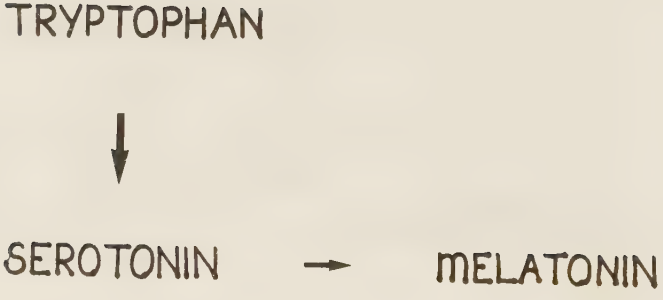
L-TRYPTOPHAN

8.1.1. Ein Indolring mit einem Alaninrest kennzeichnet die Strukturformel des Tryptophans. Tryptophan ist eine essentielle Aminosäure. Sie liefert sowohl gluconplastische als auch ketoplastische Fragmente, beide jedoch in so geringen Mengen, daß die herkömmlichen Tests wahrscheinlich nicht darauf ansprechen. Die beiden wichtigsten Endprodukte des Tryptophanstoffwechsels sind Serotonin und Nikotinamid.

8.1. .

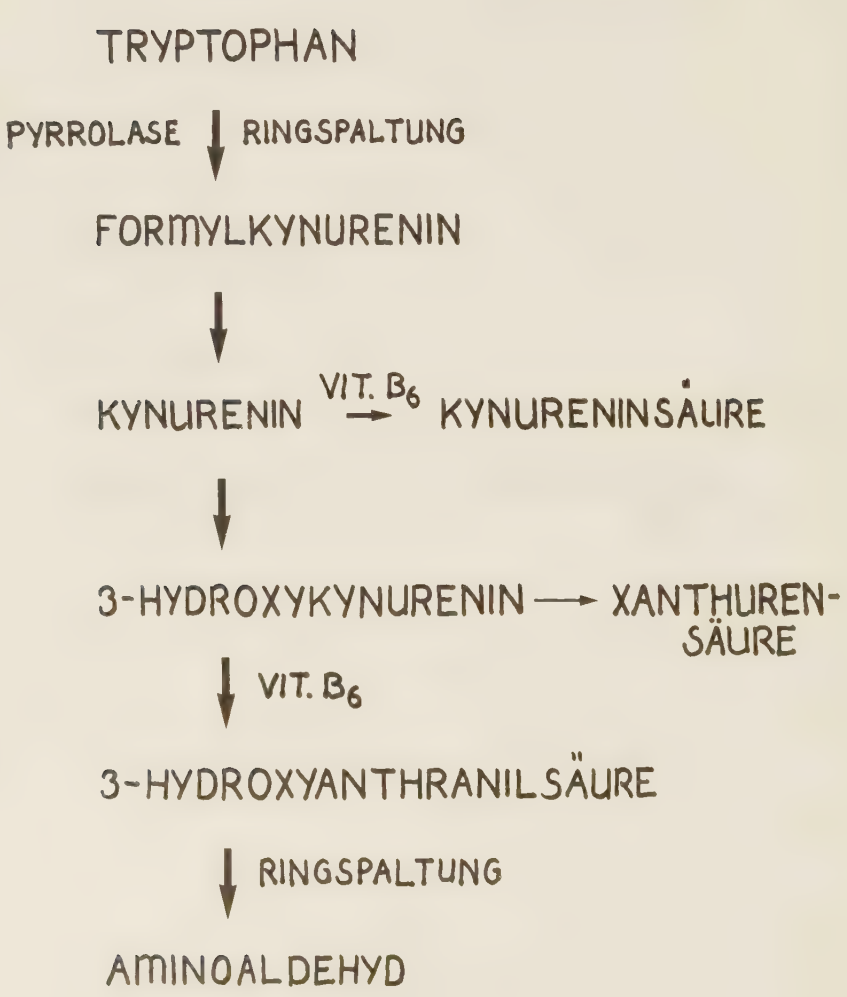

ALANIN
TRYPTOPHAN
HYDROXYLIERUNG
HO
ALANIN
5-HYDROXYTRYPTOPHAN
DECARBOXYLIERUNG
HO
CH2 – CH2
NH2
SEROTONIN
5-HYDROXYINDOLACETAT

8.1.2. Durch eine Hydroxylierung und Decarboxylierung entsteht aus Tryptophan das biogene Amin Serotonin (5-Hydroxy-Tryptamin). Serotonin ist ein Vasokonstriktor, der im Serum und in manchen Geweben gefunden wird. Wahrscheinlich wird Serotonin in den Blutblättchen gespeichert. Die Wirkung bestimmter Halluzinogene scheint auf ihrer antagonistischen Wirkung zur normalen Serotoninfunktion zu beruhen.
Das Endprodukt des Serotoninstoffwechsels ist 5-Hydroxy-Indolacetat, das in kleinen Mengen im Urin ausgeschieden wird. Bei Karzinomen kann diese Ausscheidung um ein Vielfaches gesteigert sein.


TRYPTOPHAN
SEROTONIN
MELATONIN

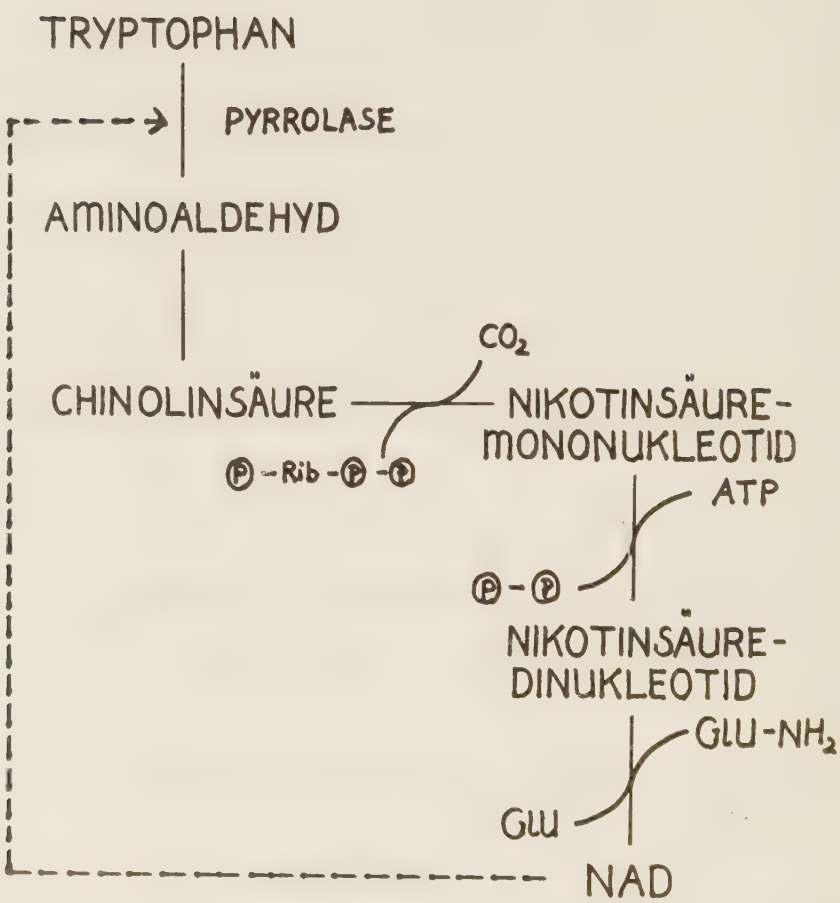
8.1.3. Acetylierung und Methylierung des Serotonins führt zum Melatonin, einem Epiphysenhormon, das die Gonadenaktivität vor der Pubertät hemmt.

8.2.1.


TRYPTOPHAN
PYRROLASE
RINGSPALTUNG
FORMYLKYNURENIN
KYNURENIN
VIT. B6
KYNURENINSÄURE
3-HYDROXYKYNURENIN
XANTHURENSÄURE
VIT. B6
3-HYDROXYANTHRANILSÄURE
RINGSPALTUNG
AMINOALDEHYD

8.2.1. Der Abbau des Tryptophans erfolgt oxidativ, wobei der Pyrrolring durch eine Pyrrolase aufgespalten wird. Es entsteht Formylkynurenin. Der weitere Abbau führt über teils riboflavin- teils pyridoxalphosphatabhängige Reaktionen zu 3-Hydroxyanthranilsäure. Die Reaktion von 3-Hydroxykynurenin zur 3-Hydroxyanthranilsäure ist pyridoxalphosphatabhängig. Bei Pyridoxalphosphatmangel wird dieser Schritt blockiert und Xanthurensäure im Urin ausgeschieden. Aus 3-Hydroxyanthranilsäure entsteht durch eine weitere Ringspaltung ein Aminoaldehyd, der zum größten Teil desaminiert wird.

8.2.2.


TRYPTOPHAN
PYRROLASE
AMINOALDEHYD
CHINOLINSÄURE
CO_2
NIKOTINSÄURE-
MONONUKLEOTID
Ⓟ-Rib-Ⓟ-Ⓟ
ATP
Ⓟ-Ⓟ
NIKOTINSÄURE-
DINUKLEOTID
GLU-NH_2
GLU
NAD

o. .'. In Gegenwart von aktivierter Ribose kann die Ringverengung rückgängig gemacht werden, und es entsteht Chinolinsäure. Chinolinsäure wird anschließend carboxyliert und Ribose-5-phosphat unter Abspaltung von Pyrophosphat gebunden. Nikotinsäuremononukleotid ist entstanden.

Unter der Wirkung der NAD-Pyrophosphorylase und unter Pyrophosphatspaltung wird ein Adenosinrest übertragen. Es ist Ikotinsäuredinukleotid entstanden. In einer letzten Reaktion wird die Carboxylfunktion mit Glutamin amidiert. Die Synthese ist beendet.

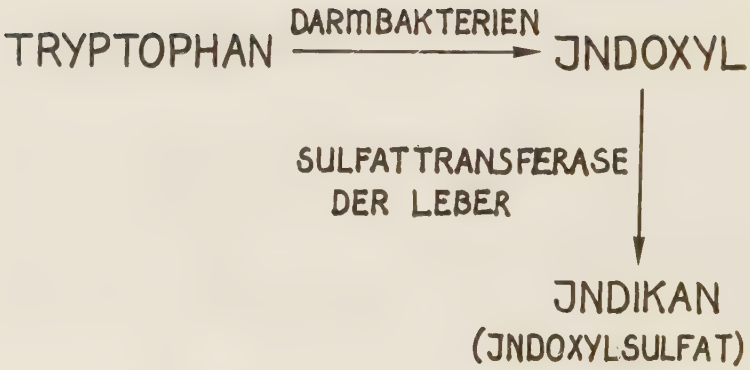
Exogene Nikotinsäure kann ebenfalls für die Synthese herangezogen werden. Formalerweise wird sie als durch zugeführten Ribosephosphat in Nikotinsäure umgewandelt.

Wiederholen wir noch einmal die einzelnen Synthese chritte:

1. Ringschluß des Aminoaldehyds zur Chinolinsäure.
2. Einbau von Ribose-5-Phosphat in n-glykosidischer Bindung und Decarboxylierung.
3. Einbau des Adenosins unter Abspaltung von Pyrophosphat.
4. Amidierung der Carboxylgruppe der Nikotinsäure durch Glutamin.

Kontrolliert wird die Biosynthese durch die Pyrrolase. Das Produkt der Synthese-prozesses, NAD, wirkt hemmend auf die Pyrrola

8.3.1.


TRYPTOPHAN
DARMBAKTERIEN
JNDOXYL
SULFATTRANSFERASE
DER LEBER
JNDIKAN
(JNDOXYLSULFAT)

8.3.1. Wird das im Nahrungsprotein enthaltene Tryptophan nicht resorbiert, so wird es durch die Darmflora in Indoxyl umgewandelt und nach der Resorption in der Leber mit Sulfat verestert. Indoxylsulfat, bzw. Indikan, wird im Urin ausgeschieden.
Bei gesteigerter Darmfäulnis, z.B. bei einer Darmlähmung, wird vermehrt Indikan im Urin ausgeschieden. Der Nachweis erfolgt durch eine Oxidation zu Indigo.
Bei der Hartnup'schen Krankheit, einer sehr seltenen hereditären Stoffwechselkrankheit, wird ebenfalls vermehrt Indikan ausgeschieden. Durch eine intestinale und renale Unfähigkeit zur Resorption von Tryptophan und anderer neutraler Aminosäuren kommt es zu einer unphysiologischen Anhäufung von Tryptophan im Darm.

6.3.7. Drücken Sie bitte die Stoptaste!

1. Welches sind die beiden wichtigsten Syntheseprodukte aus dem Tryptophanstoffwechsel?
2. Woraus entsteht Melatonin?
3. Woraus entsteht Melanin?
4. Wie weist man Indikan im Harn nach?

8.3.2. Bitte formulieren Sie selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

L i t e r a t u r

8.1.1. Mehler, A.H.: Metabolism of tryptophan. in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.882-908

8.1.2. Udenfriend, S., E. Titus, H. Weissbach, R.E. Peterson: Biogenesis and metabolism of 5-hydroxyindole compounds. J. Biol. Chem. 219 (1956) 335

8.1.3. Axelrod, J., H. Weissbach: Purification and properties of the hydroxyindole-o-methyl transferase. J. Biol. Chem. 236 (1961) 211

8.2.1. Knox, W.E., A.H. Mehler: The conversion of tryptophan to kynurenine in liver. I. The coupled tryptophan peroxidase - oxidase system forming formyl-kynurenine. II. The enzymatic hydrolysis of formyl-kynurenine. J. Biol. Chem. 187 (1950) 419

Stevens, C.O., Hendersen, L.M.: Riboflavin and hepatic kynurenine hydroxylase. J. Biol. Chem. 234 (1959) 1191

8.2.2. Nishizuka, Y., O. Hayaishi: Enzymic synthesis of niacin nucleotides from 3-hydroxy-anthranilic acid in mammalian liver. J. Biol. Chem. 238 (1963) PC 483

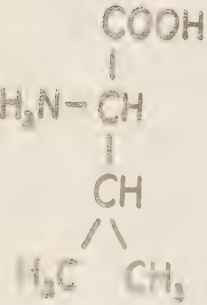
8.3.1. Meister, A.: Biochemistry of the amino acids. 2. Aufl. Academic Press, New York 1965, S.878ff

9. Stoffwechsel von Valin, Leucin und Isoleucin

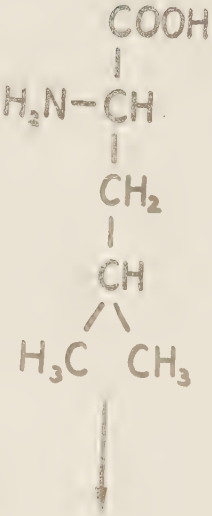
9.1. Abbau von Valin
9.2. Abbau von Leucin
9.3. Abbau von Isoleucin

9.1.1.

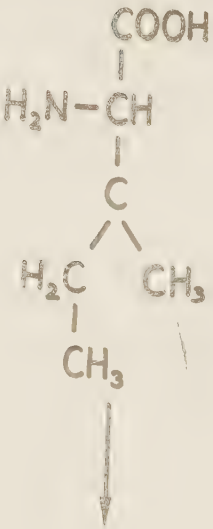
VALIN

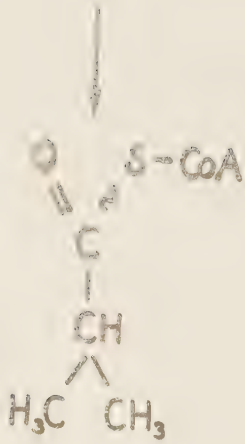


LEUCIN



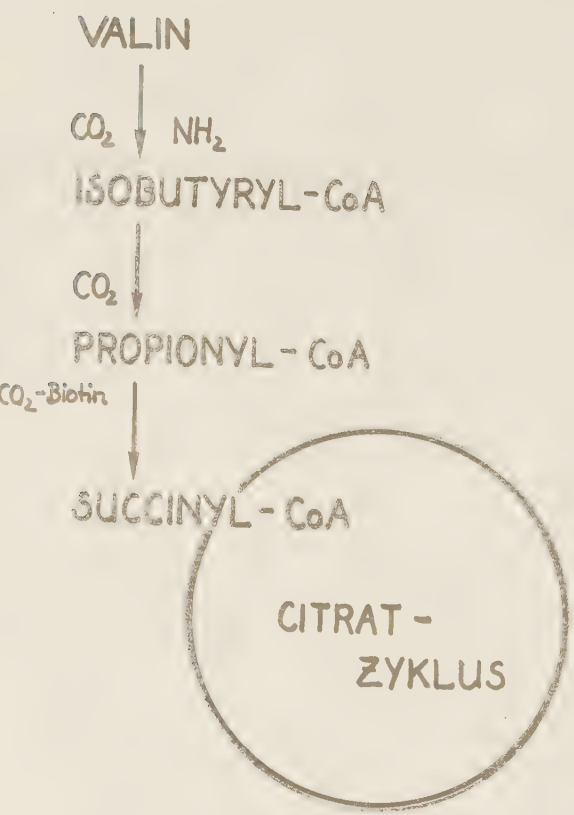
ISOLEUCIN





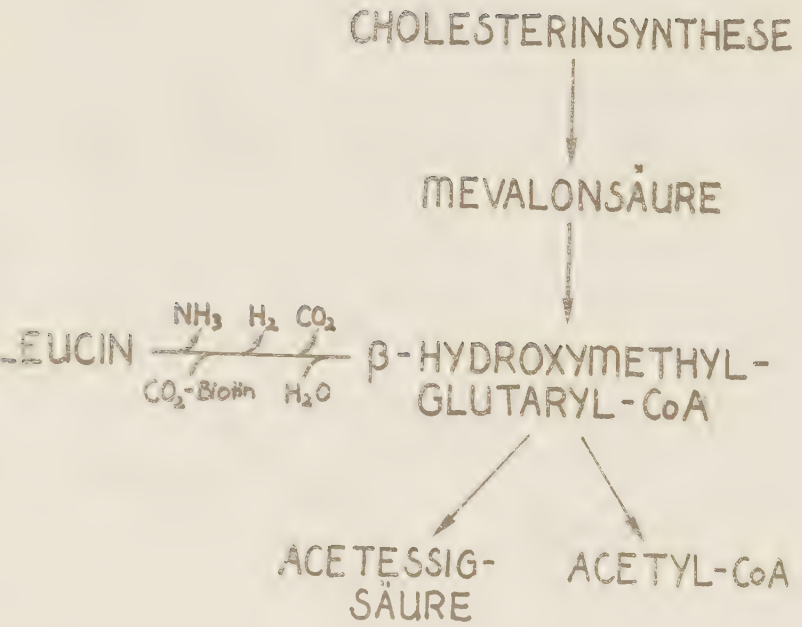
9.1.1. Die verzweigtkettigen Aminosäuren Valin, Leucin und Isoleucin sind alle essentiell. Diese Aminosäuren haben eine besondere Bedeutung für die Kettenkonformation der Proteine, da sie zwischen den einzelnen Peptidketten hydrophobe Wechselwirkungen verursachen.
Der Abbau dieser drei Aminosäuren wird durch eine Transaminierung und oxidative Decarboxylierung eingeleitet. Dabei entsteht die um ein C-Atom ärmere CoA-aktivierte Carbonsäure.

9.1.2.


VALIN
CO_2
NH_2
ISOBUTYRYL-CoA
CO_2
PROPIONYL-CoA
CO_2-Biotin
SUCCINYL-CoA
CITRAT-
ZYKLUS

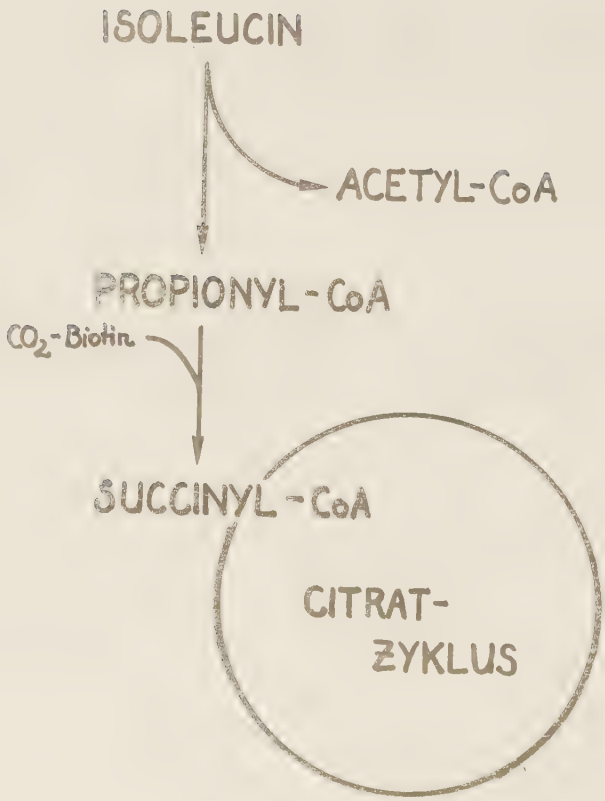
9.1.2. Valin gibt zwei seiner fünf C-Atome als CO_2 ab. Übrig bleibt Propionyl-CoA, das in Succinyl-CoA übergeht. Valin ist also eine rein glucoplastische Aminosäure.

9.-.1.


CHOLESTERINSYNTHESE
MEVALONSÄURE
LEUCIN
NH3 H2 CO2
CO2-Biotin H2O
β-HYDROXYMETHYL-GLUTARYL-CoA
ACETESSIG-SÄURE
ACETYL-CoA

9.2.1. Eine Besonderheit beim Abbau des Leucins ist die CO_2-Fixierung durch Biotin. Es entsteht ß-Hydroxy-methyl-glutaryl-CoA, das die direkte Vorstufe der Mevalonsäure ist. Die Mevalonsäure nimmt eine zentrale Stellung bei der Cholesterinsynthese ein. ß-Hydroxy-methyl-glutaryl-CoA kann schließlich in Acetessigsäure und Acetyl-CoA gespalten werden.

9.3.1.


ISOLEUCIN
ACETYL-CoA
PROPIONYL-CoA
CO_2-Biotin
SUCCINYL-CoA
CITRAT-
ZYKLUS

9.3.1. Nach der Transaminierung und Decarboxylierung wird Isoleucin in Acetyl-CoA und Propionyl-CoA gespalten. Durch Biotin wird eine CO_2-Gruppe in Propionyl-CoA eingeführt. Es entsteht Succinyl-CoA.
Isoleucin ist also sowohl keto- als auch glucoplastisch.

9.3.2. Bitte drücken Sie die Stoptaste!

1. Welche gemeinsamen Reaktionen leiten den Abbau der drei verzweigtkettigen Aminosäuren ein?
2. Welche dieser Aminosäuren ist ketoplastisch?

9.3.2. Bitte formulieren Sie selbst die Antworten zu folgenden Fragen:

Literatur

9.1.1. Coon, M.J., W.G. Robinson, B.K. Bachawat: Enzymatic studies on the biological degradation of the branched chain amino acids.
in: "A symposium on amino acid metabolism", McElroy, W.D., H. Bentley Glass, Hrsg., Johns Hopkins Press, Baltimore 1955, S.431 441

9.1.2. Kinnory, D.S., Y. Takeda, D.M. Greenberg: Isotope studies on the metabolism of valine. J. Biol. Chem. 212 (1955) 385

9.2.1. Bachawat, B.K., W.G. Robinson, M.J. Coon: The enzymatic cleavage of ß-hydroxy-ß-methyl-glutaryl coenzyme-A to acetoacetate and acetyl coenzyme-A. J. Biol. Chem. 216 (1955) 725

Sasaki, S.: On the decarboxylase operating in the degradative pathway of l-leucine by Proteus vulgaris. Biochem. J. 51 (1962) 335

9.3.1. Robinson, W.G., B.K. Bachawat, M.J. Coon: Tiglyl Co-A and -methylacetoacetyl Co-A, intermediates in the enzymatic degradation of isoleucine. J. Biol. Chem. 218 (1956) 391

10. Multiple - choice - Fragen

10.1. Unterstreichen Sie bitte die richtige Antwort.

Eine der genannten Aminosäuren ist nicht optisch aktiv.

1. Serin
2. Glycin
3. Alanin
4. Phenylalanin
5. Threonin

Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie. 6. Auflage. Thieme, Stuttgart 1970, S.23

10.2. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Glycin ist an der Synthese folgender Stoffe beteiligt, mit Ausnahme von:

1. Kreatin
2. Purin
3. Pyrimidin
4. Glutathion
5. Glykocholsäure

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. De Gruyter, Berlin 1970, S.65

10.3. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Die Hyperoxalurie ist in ausgeprägter Form gekennzeichnet durch:

1. Ausscheidung von Glycin im Urin
2. Ausscheidung von Oxalat im Urin
3. Ablagerung von Calziumoxalat im Nierenparenchym
4. Bluthochdruck
5. 1+2+3
6. 2+3+4
7. 2+4

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie.
1. Auflage, de Gruyter, Berlin 1970 S.66

10.4. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Manche Aminosäuren können sich auf Grund ihrer besonderen Struktur mit Kohlenhydratresten verbinden. Zu diesen Aminosäuren gehört:

1. Leucin
2. Serin
3. Alanin
4. Tryptophan
5. Threonin
6. 1+2+3
7. 2+5

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage, de Gruyter, Berlin 1970, S.67/68

10.5. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Bei der Übertragung von C_1-Einheiten von Serin tritt ein Vitamin als Cofaktor auf:

1. Biotin
2. Folsäure
3. Thiamin
4. Pantothensäure
5. Nikotinsäure

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie.
1. Auflage, de Gruyter, Berlin 1970, S.41

10.6. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Serin ist glucoplastisch:

1. wegen seiner direkten Verwendung im Embden-Meyerhof-Weg
2. wegen seiner insulinstimulierenden Wirkung
3. wegen seiner Umwandlung in Pyruvat
4. wegen seiner Umwandlung in Äthanolamin
5. aus keinem dieser Gründe

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie.
1. Auflage, de Gruyter, Berlin 1970, S.67

10.7. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

C_1-Gruppen können im Organismus übertragen werden von:

1. Coenzym A
2. Tetrahydrofolsäure
3. Methionin
4. S-Adenosylmethionin
5. Pyridoxamin
6. 2+4
7. 1+2

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage, de Gruyter, Berlin 1970, S.40 und S.75

10.8. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Der Albinismus ist durch eine gestörte Melaninbildung gekennzeichnet. Verantwortlich dafür ist das Fehlen der:

1. Tyrosinase
2. Phenylalaninhydroxylase
3. Tyrosindecarboxylase
4. Homogentisinoxidase
5. Methylmalonylisomerase

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.80

10.9. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Das Schilddrüsenhormon Thyroxin ist ein Produkt von:

1. Tryptamin
2. Tyramin
3. Tyrosin
4. Thiamin
5. Tryptophan

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.78, S.299 und S.308

10.10. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Alle aufgezählten Stoffe sind Produkte des Tryptophanstoffwechsels mit Ausnahme von:

1. Xanthurensäure
2. Nikotinsäure
3. Homogentisinsäure
4. 3-Hydroxyanthranilsäure
5. Serotonin

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.79 und S.83

10.11. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Serotonin:

1. wirkt Blutdruck senkend
2. kommt nicht im ZNS vor
3. bewirkt eine Vasokonstriktion
4. ist kein Produkt des Tryptophanstoffwechsels
5. ist verantwortlich für einen Albinismus

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1.Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.344

10.12. Bitte unterstreichen Sie die richtige Antwort.

Welche der folgenden Aminosäuren hat reduzierende Eigenschaften?

1. Phenylalanin
2. Arginin
3. Cystein
4. Cystin
5. Glycin

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.76

10.13. Ordnen Sie die richtigen Begriffe einander zu.

A. Dihydroxyphenylalanin
B. 3,5,3-trijodothyronin
C. Serin
D. ß-Alanin
E. Xanthurensäure

1. -Amino-ß-hydroxypropionsäure (C)
2. wird bei Vitamin-B_6-Mangel vermehrt im Urin ausgeschieden (E)
3. L-Dopa (A)
4. Bestandteil des Vitamins Pantothensäure (D)
5. hat Hormonwirkung (B)

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.67, S.84, S.3[illegible], S.358 und S.299

10.14. Ordnen Sie bitte die richtigen Begriffe einander zu:

A. Nikotinsäure
B. Noradrenalin
C. ß-Hydroxy-ß-methylglutaryl-CoA
D. -Ketobuttersäure
E. Pyruvat

1. Threonin (D)
2. Leucin (C)
3. Tyrosin (B)
4. Alanin (E)
5. Tryptophan (A)

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.68, S.69, S.78, S.66 und S.82

10.1. elche der folgenden Amino-uren ist:
A. ketogla tisch
B. glucogla tisch
. [illegible]

1. alin (B)
. leucin (A)
. Isoleucin (C)
4. Phenylalanin ( )
. [illegible]

[illegible]. .: Grundri der iochemie.
. [illegible]. de Gru ter. Berlin 197 .

10.16. Antworten Sie bitte mit:

A. wenn die aufgestellte Behauptung richtig ist und die Begründung falsch ist

B. wenn die aufgestellte Behauptung zwar richtig, aber die Begründung falsch ist

C. wenn die Behauptung falsch ist

1. Methionin ist eine essentielle Aminosäure, weil weder Methionin noch sein Kohlenstoffskelett im Organismus bei methioninfreier Diät synthetisiert werden können. (B)
2. Ein Patient mit Cystinurie scheidet große Mengen an Cystin, Arginin, Ornithin und Lysin aus, weil die renale Rückresorption dieser Aminosäuren gestört ist. (A)
3. Lysin ist eine essentielle Aminosäure, weil es zwei Aminogruppen besitzt. (B)
4. Tyrosin ist bedingt essentiell, weil es aus seiner -Ketosäure synthetisiert werden kann. (B)

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie. 1. Auflage. de Gruyter, Berlin 1970, S.75, S.77, S.73 und S.78

11. Zusammenfassendes Literaturverzeichnis

Sammelwerke (in mehreren Kapiteln berücksichtigt)

Ballauf, T.: Skeptische Didaktik, 1. Aufl. S.72-76, Quelle u. Meyer, Heidelberg 1970

Buddecke, E.: Grundriß der Biochemie, 1. Aufl. de Gruyter, Berlin 1970

Hilgard, E.R., G.H. Bower: Theories of Learning 3. Aufl. Apleton-Century-Crofts, New York 1966

Karlson, P.: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 6. Aufl. Thieme, Stuttgart 1970

Lüth, P.: Lehren und Lernen in der Medizin, 1. Aufl. Thieme Stuttgart 1971

McElroy, W.D., H. Bentley Glass: A Symposium on Amino Acid Metabolism, Johns Hopkins Press, Baltimore 1955

Mehnert, H., H. Förster: Stoffwechselkrankheiten, 1. Aufl. Thieme, Stuttgart 1970

Meister, A.: The biochemistry of the amino acids, 2. Aufl. Academic Press, New York 1965

Ramey, J.W.: Teaching Medical Students by Videotape Simulation, Journ. med. Ed. 43 (1968) 55

Rapoport, S.M.: Medizinische Biochemie, 5. Aufl. VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1969

Sandritter, W., E. Bertram: Planung des Einsatzes audiovisueller Hilfsmittel in der Pathologie zur Optimierung der Lehrmethode, Didakta med. 1 (1970) 22

Skinner, B.F.: Cumulative record, revised edition, Apleton-Century-Crofts, New York 1961

Wörterbuch Programmierter Unterricht, 1. Aufl. Manz, München 1964

Ando, T. 1.4.1.
Ampola, M.G. 1.4.1.
Axelrod, J. 8.1.3.
Bachawat, B.K. 9.1.1., 9.2.1., 9.3.1.
Barger, G. 7.2.2.
Behrmann, E.J. 4.2.2.
Berger, R. 7.2.2.
Bersin, Th. 5.1.2./3./4./5.
Bickel, H. 7.1.3.
Blakeley, R.L. 5.1.1.
Borsook, H. 1.2.2.
Bremer, J. 1.2.2., 7.1.3.
Broyer, M. 7.2.2.
Buchanan, J.M. 1.2.1.
Buechl, H. 6.2.2.
Cantoni, G.L. 5.2.2.
Carey, M.C. 6.2.2.
Coon, M.J. 9.1.1., 9.2.1., 9.3.1.
Cooper, J.R. 7.1.2.
Goyne, F.P. 5.2.1.
DcAuley, F.D. 6.2.2.
Dietzel, P.B. 1.4.1.
Donovan, D.E. 6.2.2.
Dubnoff, J.W. 1.2.2.
Duerre, J.A. 5.2.3.
Durrel, J. 5.2.2.
Efron, M.L. 1.4.1.
Fitzgerald, O. 6.2.2.
Fitzpatrick, Th.B. 7.5.1.
Flaks, J.G. 1.2.1.
Freund, K. 6.2.2.
Fromageot, Cl. 6.3.1.
Gerritsen, T. 1.4.1./2.
Gibson, K.D. 5.1.1.
Gjessing, L.R. 6.4.1.
Gladner, J.A. 1.2.1.
Goldstein, J. 4.2.2.
Gottschalk, A. 2.2.3.
Ichihara, A. 2.1.4.
Kearney, E.B. 6.3.2.
Kakeda, Y. 9.1.2.
Keller, E.B. 5.2.4.
Kim, K.H. 7.5.1.
Kinnory, D.S. 9.1.2.
Knox, W.E. 4.2.2., 7.5.2./4., 8.2.1.
Lange, J. 6.2.2.
Levenberg, B. 1.2.1.
Lerner, A.B. 7.1.1., 7.2.1., 7.4.1., 7.5.1.
Lipmann, F. 6.1.3.
Longenecker, L.B. 4.2.1.

Machill, G. 7.1.3.
Mackenzie, C.G. 2.1.3.
Martin, K. 1.4.1.
Mason, H.S. 7.5.1.
Mehler, A.H. 8.1.1., 8.2.1.
Meister, A. 1.1.5., 1.3.2., 1.3.1., 3.1.1., 5.1.2., 5.1.3./4./5., 8.3.1.
Menkes, J.H. 7.1.3.
Metzler, D.E. 2.3.1., 4.2.1.
Michel, R. 7.3.1.
Nyhan, W.L. 1.4.1.
Peterson, R.E. 8.1.2.
Rachele, J.R. 5.2.4.
Radin, N.S. 1.2.1.
Rehberg, M.L. 1.4.1.
Rittenberg, D. 1.2.1.
Roche, J. 7.3.1.
Robinson, W.G. 9.1.1., 9.2.1., 9.3.1.
Sakami, W. 1.1.2., 2.1.1./2./3.
Sasaki, S. 9.2.1.
Schellman, C. 6.1.1.
Schellman, J.A. 6.1.1.
Schlenk, F. 5.2.3.
Seip, M. 6.4.1.
Shemin, D. 1.1.1./2./4., 1.2.1., 2.1.1./2./3.
Singer, T.P. 6.3.2.
Smith, L.H. jr. 1.4.1.
Snell, E.E. 2.3.1., 4.2.1.
Snoke, J.E. 1.2.2.
Steen-Johnson, J. 6.4.1.
Stekol, J.A. 6.2.1.
Stevens, C.O. 8.2.1.
Stokstad, E.L. 5.1.2./3./4./5.
Sumizu, K. 6.3.2.
Tchen, T.T. 7.5.1.
Titus, E. 8.1.2.
Udenfriend, S. 5.1.1., 7.1.2., 8.1.2.
du Vigneaud, V. 2.2.1., 5.2.3./4.
de Verdier, C.H. 4.1.1.
Vellan, J.E. 6.4.1.
Walker, J.B. 1.2.2.
Waisman, H.A. 1.4.2.
Weinhouse, S. 1.1.1./3., 1.3.2.
Weissbach, H. 8.1.2./3.
Williams, H.E. 1.4.1.
Wilson, J.D. 5.1.1.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich Herrn Professor Dr. R.K. Zahn für die Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Bearbeitung desselben danken.
Ebenso danke ich Herrn Professor Dr. S.J. Bach und Herrn Professor Dr. K.-H. Bäßler für ihren Rat in zahlreichen Einzelfragen.

Lebenslauf

Am 8. Januar 1948 wurde ich, Helmut Lochbühler, als Sohn des Metzgermeisters Hermann Lochbühler und dessen Ehefrau Rosine, geb. Kammerer, in Wiesbaden geboren.
In Wiesbaden besuchte ich drei Jahre die Grundschule. Nach einem einjährigen Internatsaufenthalt besuchte ich für drei Jahre die Realschule in Wiesbaden, von der ich 1962 auf das Johannes Gutenberg - Gymnasium überwechselte. Dort legte ich im Juni 1968 die Reifeprüfung ab.
Im Wintersemester 1968/69 begann ich, an der Joh. Gutenberg - Universität Medizin zu studieren. Hier legte ich im Oktober 1969 die Naturwissenschaftliche und im März 1971 die Ärztlich Vorprüfung ab. Im Sommersemester 1971 begann ich an der Joh. Gutenberg - Universität mit dem Studium der klinischen Fächer, das ich im Sommersemester 1972 am Klinikum Mannheim der Universität Heidelberg fortsetzte. Im Juni 1974 legte ich am Klinikum Mannheim die Ärztliche Prüfung ab.
Am 7. Dezember 1973 heiratete ich die Medizinalassistentin Hannelore Heinz.